7K 14

Beiträge

zur

Lehre vom Icterus.

Eine physiologisch-chemische Untersuchung

von

Dr. W. Kühne.

Erste Mittheilung.

Separatabdruck aus Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin. Vierzehnter Band.

Berlin, 1858.

Unter dem Namen Icterus oder Gelbsucht wird eine Gruppe von Krankheiten zusammengefasst, welche sich durch ein gemeinsames Symptom, nämlich die gelbe Färbung der Haut und einiger Secrete auszeichnen. In den allermeisten Fällen ist diese Erscheinung bedingt durch Hindernisse im Abflusse der Galle nach dem Darm. Schon seit geraumer Zeit hat man sich vorgestellt, dass dieser Umstand in der Thätigkeit der Leber keine Veränderung veranlasse, sondern dass hier fort und fort Galle gebildet werde, welche zum Theil in der Haut abgelagert, zum Theil mit dem Harn ausgeschieden werde. Diese Annahme wurde dadurch gerechtfertigt, dass man den der unmittelbaren Beobachtung zugänglichsten Bestandtheil der Galle, den Farbstoff in den unter normalen Verhältnissen stets dunkel gefärbten Excrementen gänzlich schwinden und dafür Färbung der Haut und des Harns eintreten sah. Nachdem man aber angefangen, die Galle einer chemischen Untersuchung zu unterwerfen, und als man gefunden, dass der Farbstoff seinem Gewichte nach den unwesentlichsten Bestandtheil derselben ausmache, sondern dass der grössere Theil aus anderen, den früher als Gallenharzen bezeichneten Körpern bestehe, war die Veranlassung gegeben, statt der früheren blossen Betrachtung des Harns eine wirklich chemische Prüfung desselben vorzunehmen. Dies geschah zuerst von Thénard und Orfila, und beide glaubten in dem Harn Icterischer auch die harzigen Bestandtheile der Galle gefunden zu haben. Die geringe Bekanntschaft mit der Zusam-

mensetzung und den Eigenschaften dieser Körper und die Unvollkommenheit der analytischen Hülfsmittel machten es aber zu jener Zeit unmöglich, mit Sicherheit solche Behauptungen aufzustellen, und aus diesem Grunde musste sich die Pathologie so lange gedulden, bis die Chemie in der Kenntniss der Galle weiter fortgeschritten war. Dieser Schritt ist nun durch die Entdeckungen von Strecker gemacht und somit war Gelegenheit gegeben, die Untersuchungen über den Icterus wieder aufzunehmen. Bekanntlich hat Strecker gezeigt, dass die sogenannten Gallenharze nicht existiren, sondern dass die Galle anzusehen ist als eine Lösung der Alkalisalze zweier gepaarten Säuren, einer stickstoffhaltigen der Glycocholsäure und einer schwefel- und stickstoffhaltigen der Taurocholsäure. Diese Säuren bilden mit ihren Verbindungen und Derivaten eine Kette von so wohl charakterisirten Körpern, dass es wohl an der Zeit sein dürfte, den Absonderungen der Leber auch unter pathologischen Verhältnissen nachzuspüren. Das von Pettenkofer entdeckte Verhalten der Gallensäuren zu Zucker und Schwefelsäure, womit sie eine prächtig violett gefärbte Flüssigkeit bilden, gab ausserdem dem Chemiker ein Mittel an die Hand, auch kleine Mengen dieser Körper, welche zur elementaranalytischen Untersuchung nicht ausreichten, mit Sicherheit zu erkennen.

Obgleich nun also der Erkennung der Gallensäuren keine besonderen Schwierigkeiten mehr im Wege standen, so giebt es seltsamer Weise doch kaum einen Gegenstand, über welchen die Angaben der Chemiker und Physiologen mehr von einander abwichen, als über den Gehalt des Harns an Gallensäuren.

Lehmann giebt in seinem Lehrbuche der physiologischen Chemie an, dass es ihm bisweilen gelungen sei, Substanzen, welche die Pettenkofersche Reaction geben, im Harn aufzufinden und dass er mehrere Male sogar Taurocholsäure daraus dargestellt habe, was Schottin in seinem Laboratorium für einige Fälle bestätigte. Trotzdem lassen sich aber doch seine Angaben dahin zusammenfassen, dass das Vorkommen der Gallensäuren im Harn eine äusserst seltene Erscheinung sei und dass gerade der stark gefärbte Urin Icterischer keine Gallensäure enthalte. Gorup-Besanez und Scherer, welche sich ebenfalls vielfach vergeblich bemühten, Gal-

lensäuren im icterischen Harn nachzuweisen, kamen zu ganz demselben Resultate und es wäre sicherlich sehr bald um die ganze Vorstellung des Icterus ex resorptione, namentlich der dazu nöthigen Annahme, dass die Leber, auch bei Verschluss der Gallengänge, fortfahre Galle zu secerniren, geschehen gewesen, wenn nicht Frerichs und Staedeler*) diese Beobachtungen später wieder aufgegriffen und denselben den Schluss hinzugefügt hätten, dass Gallenfarbstoff und Gallensäuren nie neben einander im Harn vorkämen, dass dagegen bisweilen Spuren der letzteren im ungefärbten Harn nachgewiesen werden könnten und wenn nicht Frerichs hierdurch auf die Vermuthung gekommen wäre, dass diese Erscheinung einem genetischen Zusammenhange beider Körper ihren Ursprung verdanke, was das folgende Experiment soweit zu bestätigen schien, dass der Icterus ex resorptione dadurch als gerettet betrachtet werden konnte.

Er injicirte nämlich in die Venen eines Hundes von Schleim und Farbstoff völlig befreite Ochsengalle. Der danach von dem Thiere gelassene Harn war ausserordentlich stark gefärbt und die chemische Untersuchung ergab, dass wirklicher Gallenfarbstoff und zwar zum Theil als Sediment darin vorhanden war. Substanzen, welche die Pettenkofer'sche Reaction geben, waren aber nicht daneben nachzuweisen. Der Harn enthielt also nur Gallenfarbstoff und keine Gallensäuren, und hieraus wurde der Schluss gezogen, dass die Gallensäuren, sobald sie ins Blut gelangen, in Gallenfarbstoff umgewandelt würden, welche Hypothese sich auch durch die künstliche Darstellung des Gallenfarbstoffes aus dem glyco- und taurocholsaurem Natron zur Genüge zu bewähren schien. Wurde nämlich eins dieser Salze mit concentrirter Schwefelsäure längere Zeit bei mittlerer Temperatur digerirt, so nahm die Lösung allmälig mehrere verschiedene Farben an, und nach einer bestimmten Zeit konnte dann durch Wasserzusatz ein flockiger Niederschlag gefällt werden, der sich in vieler Beziehung dem Gallenfarbstoff ähnlich verhielt. Wie es scheint, hat Frerichs diesen Gegenstand später nicht weiter verfolgt, sondern nur den ersteren Versuch, die Galleninjectionen, durch zahlreiche Wiederholung zu bestätigen gesucht.

*) Müller's Archiv 1856.

Seine neueren Mittheilungen darüber in der „Klinik der Leberkrankheiten” führen zu demselben Resultat, so dass die eben mitgetheilten Ansichten als Folgen einer ausgedehnten Erfahrung aufgefasst werden müssen.

Nichtsdestoweniger aber wird es erlaubt sein, eine Gegenansicht auszusprechen, welche mich veranlasste, die in dem Folgenden mitgetheilten darauf bezüglichen Experimente anzustellen. Der Satz, dass die Gallensäuren im Blut zu Gallenfarbstoff umgewandelt würden, schien sich nämlich bei der näheren Betrachtung auch mit den von Frerichs selbst aufgeführten Thatsachen nicht recht vereinigen zu lassen, was alsobald erhellt, wenn wir nur einfach auf den Fall zurückgehen, welchen der genannte Injectionsversuch selbst darstellt. Es werden circa 3—5 Gramm gallensaure Salze ins Blut gebracht; nimmt man an, dass die ganze Masse des Salzes oder auch nur ein so erheblicher Theil davon, dass das Ausbleiben desselben im Harn dadurch erklärt werden könnte, in Gallenfarbstoff verwandelt werde, so ist es klar, dass der darnach erhaltene Harn nicht die gewöhnliche icterische Farbe zeigen konnte, sondern entschieden schwarz erscheinen musste; da die einfache Betrachtung der gewöhnlichen Gallensteine lehrt, dass kaum wägbare Spuren des Gallenfarbstoffes so intensive Wirkungen hervorbringen, dass einige Grammen unzweifelhaft genügen würden, um einem Litre Harn diese Beschaffenheit zu ertheilen oder um ein Individuum vollkommen schwarz zu färben, wie dies bei einem Icterischen, der durch die gewöhnlichen Abzugskanäle seine Gallensäuren nicht auf die normale Weise einbüsst, sondern dem Blute zur Umbildung in Gallenfarbstoff zurückgäbe, binnen kurzer Frist der Fall sein würde. Man hat sich nun allerdings, so weit sich dies aus der Literatur über den Icterus ersehen lässt, dennoch im Allgemeinen bei diesen Vorstellungen beruhigt und zwar, wie es scheint, deshalb, weil es bis jetzt (wie eben bemerkt) niemals gelungen, die Gallensäuren als einen integrirenden Bestandtheil des icterischen Harns nachzuweisen, ohne aber zu bedenken, wie weit die Methoden der Untersuchung auf Zuverlässigkeit Anspruch machen konnten. Zunächst liegt es auf der Hand, dass es nicht genügt, eine Harnprobe mit Zucker und SO^3 ohne Weiteres zu versetzen,

um sogleich eine brillante Pettenkofer'sche Reaction zu erhalten. Das wäre nur möglich, wenn ausserordentlich viel Gallensäuren vorhanden wären, wovon man sich sehr leicht durch den directen Versuch überzeugen kann. Obgleich es bekannt ist, dass eine Lösung von glycocholsaurem Natron enorm mit Wasser verdünnt werden kann, ohne deshalb die Fähigkeit einzubüssen mit Zucker und SO^3 eine violette Farbe anzunehmen, so wird man dennoch finden, dass normaler Harn einen ganz bedeutenden Zusatz dieses Salzes bedarf, um dasselbe Resultat zu liefern. Der Grund davon liegt in einer Anzahl von im Harn befindlichen Körpern, welche mit SO^3 schwarz werden, wodurch die Reaction verdeckt wird und vorläufig muss man annehmen, dass die Extractivstoffe die schuldigen Körper sind, da Lösungen von Harnstoff, die durch Harnfarbstoff (nach Harley's Angaben dargestellt) sehr stark vorher gefärbt waren, das Eintreten der Reaction nicht verhinderten. Ausser diesem Versuch also, direct im Harn die Gallensäuren nachzuweisen, hat man noch vorgeschlagen, denselben wie die Galle selbst zu behandeln, also entweder aus dem trockenen Rückstand einen Alkoholauszug darzustellen, der mit Aether gefällt wird, oder mit neutralem und basisch essigsaurem Bleioxyd nach einander niederzuschlagen, die Niederschläge in Alkohol zu lösen, mit Schwefelwasserstoff das Blei daraus zu entfernen und die vom Schwefelblei abfiltrirten Lösungen in der passenden Concentration mit Zucker und SO^3 zu prüfen. Die erste Methode habe ich selbst wiederholt bei Untersuchungen von icterischem Harn angewendet, ohne jemals Gallensäuren damit auffinden zu können, trotzdem sie später dennoch nachgewiesen wurden. Die 2te Behandlungsweise mit Blei lieferte, wie mir Dr. F. Hoppe mittheilte, ebenfalls durchaus ungünstige Resultate.

Im vorigen Bande dieses Archivs hat nun Dr. F. Hoppe ein neues Verfahren mitgetheilt, mit Hülfe dessen es mit grosser Sicherheit gelingt, jede Menge von Gallensäuren im Harn nachzuweisen. Da dasselbe meiner Untersuchung zum Ausgangspunkte diente, und sich im Verlaufe derselben der Nachweis der Gallensäuren meistens darauf stützte, so scheint es mir am Platze nochmals in Kurzem darüber zu referiren.

Zur Entfernung des Farbstoffs wird der zu untersuchende icterische Harn mit einem Ueberschuss von Kalkmilch versetzt und damit etwa ½ Stunde gekocht. Man erreicht hierdurch zugleich eine fast vollständige Zersetzung des Harnstoffs. Hierauf wird die Flüssigkeit filtrirt, das Filtrat bis fast zur Trockne eingedampft, mit einem grossen Ueberschuss von concentrirter Salzsäure versetzt — wonach sich namentlich Harnsäure in grosser Menge auszuscheiden pflegt — und jetzt die Masse, ohne vorher filtrirt zu sein, ½ Stunde lang im Sieden erhalten. Zur Vermeidung des Spritzens der sich concentrirenden Flüssigkeit ist es nothwendig, von Zeit zu Zeit die verdampfende Salzsäure durch neue zu ersetzen. Man lässt hierauf vollständig erkalten und fügt das 6—8fache Volum Wasser hinzu. Die so erhaltene dunkelbraune trübe Lösung wird filtrirt, der Rückstand auf dem Filter so lange mit Wasser ausgewaschen, bis dasselbe farblos durchläuft und nun die ungelöst gebliebene braune, harzige Masse in 90gradigem Alkohol gelöst, durch Sieden mit Thierkohle entfärbt, filtrirt und das Filtrat im Wasserbade zur Trockne gebracht. Der Rückstand ist eine gelbe harzige Masse, welche, wenn Gallensäuren überhaupt vorhanden waren, zum grössten Theile aus reiner Choloïdinsäure bestehen muss. In diesem Falle schmilzt sie beim Erwärmen unter Verbreitung des der Galle eigenthümlichen Moschus- oder seifenartigen Geruchs. Sie wird schliesslich in äusserst wenig Natronlauge und einigen Tropfen warmen Wassers gelöst, ein sehr kleines Stückchen Zucker hinzugefügt und nun mit grösster Vorsicht langsam concentrirte Schwefelsäure hinzugetröpfelt. Anfangs entsteht hierdurch eine milchige Trübung und es scheiden sich harzige Flocken aus, die hartnäckig am Glase festkleben, sich aber später beim Hinzufügen von mehr SO^3 zu einer schön purpurrothen bis dunkelvioletten Flüssigkeit wieder auflösen. Man wird zugeben müssen, dass nach dieser Verwandlung der Gallensäuren in Choloïdinsäure, und nach der so bewerkstelligten Isolirung dieses Körpers die Pettenkofersche Reaction als ein genügendes Kriterium gelten kann. Die einzigen Substanzen, welche dieselbe Reaction geben, wodurch zu Täuschungen Anlass gegeben werden könnte, sind das Eiweiss und die Oelsäure. Dass Ersteres in dem so

gewonnenen Producte, das zur Anstellung der Gallenprobe verwendet wird, keinen schädlichen Einfluss haben kann, versteht sich von selbst. Ich will aber trotzdem hinzufügen, dass mehrfach Eiweiss-haltiger Harn mit negativem Resultat auf Gallensäuren untersucht wurde. Das von Hoppe entdeckte Verhalten der Gallensäuren im polarisirten Lichte kann hier ebenfalls noch mit Vortheil zur Erkennung der Choloïdinsäure verwandt werden. Man dampft zu dem Ende die entfärbte alkoholische Lösung soweit ein, dass sie ein 50 Mm. langes Rohr gerade füllt, schaltet dies in einen Soleil-Ventzke'schen Polarisationsapparat ein, und sieht nach, ob eine Ablenkung der Polarisationsebene nach Links stattfindet. Hoppe selbst hat bereits genügend hervorgehoben, wie diese Eigenschaft mit grossem Vortheil zur Diagnose der Gallensäuren benutzt werden kann, und es bleibt mir daher nur noch übrig, einige Belege für die Genauigkeit der eben geschilderten Methode anzuführen.

In 500 Ccm. normalen Harn werden 0,1 Gr. trockene Ochsengalle gelöst. Wurde eine Probe davon direct mit Zucker und SO^3 versetzt, so entstand, wie sich erwarten liess, nur eine hellbraun gefärbte Flüssigkeit. Dagegen gelang es in einem Falle, in der zuletzt erhaltenen Masse Choloïdinsäure durch die Pettenkofersche Reaction nachzuweisen, bei einer andern ebenso behandelten Harnprobe indessen blieb die violette Farbe aus, obgleich beim Zusatz der Schwefelsäure jene sich zu harzigen Flocken consolidirende Trübung eintrat. Wurde aber statt der trockenen Ochsengalle dieselbe Gewichtsmenge reines glycocholsaures Natron angewendet, so blieb die Pettenkofer'sche Reaction niemals aus. Somit kann also die Hoppe'sche Methode Ansprüche auf hinreichende Genauigkeit erfüllen, und ihre allgemeine Brauchbarkeit ist damit wohl ausser Zweifel gesetzt.

Für Diejenigen, welche in der Farbenerkennung eine besondere Schwierigkeit finden und deswegen die auch bei der angegebenen Methode unumgängliche Probe mit Zucker und SO^3 als ein gefährliches Werkzeug betrachten, will ich schliesslich noch hinzufügen, dass der Nachweis der Gallensäuren überall nur dann als gültig angesehen wurde, wenn eine wirklich entschieden violette Farbe der Flüssigkeit erzielt werden konnte. Wurden nur rothe oder rothbraune Färbungen erhalten, so schien die Abwesenheit der Gallensäuren damit constatirt.

Nachdem es nun Hoppe durch seine Methode gelungen war, in dem Harn eines Icterischen Gallensäuren mit Sicherheit nachzuweisen, schien es mir vor allen Dingen von Interesse zu sein,

nachzusehen, ob das Vorkommen derselben als eine constante Erscheinung zu betrachten sei. Gelegenheit dazu bot ein Fall von intensivem Icterus auf der Abtheilung des Professor Traube im hiesigen Charité-Krankenhause. Der Harn des Kranken (derselbe welchen Hoppe benutzt hatte) war dunkel gelbbraun und besass den eigenthümlichen unverkennbaren Geruch der Galle, während die Fäces an ihrem weissgrauen lettigen Aussehen die Undurchgängigkeit des Ductus choledochus erkennen liessen, ein Umstand, der bei der später angestellten Section bestätigt wurde, indem eine Compression der fraglichen Theile durch einen colossalen Colloïdkrebs des Peritoneums als Ursache bezeichnet werden konnte. Es ist hier nicht der Ort, auf den Verlauf der Krankheit näher einzugehen, sondern es mag genügen, die Resultate der Harnuntersuchung mitzutheilen, welche durchaus als Bestätigungen der Angaben Hoppe's betrachtet werden können, da es in etwa 30 verschiedenen Portionen, welche in ebensoviel Tagen innerhalb mehrerer Monate entleert worden waren, gelang, die Gallensäuren mit voller Sicherheit nachzuweisen. Diese Angabe betrifft alle Fälle, in denen die Untersuchung überhaupt ausgeführt wurde und es steht also diesem positiven Resultate kein einziges negatives entgegen, so dass gewiss der Schluss gerechtfertigt sein wird, dass bei einem durch Verschluss des Ductus choledochus entstandenen Icterus der Harn neben Gallenfarbstoff auch Gallensäuren constant enthalte.

Man könnte hier einen Einwand erheben, der auf den ersten Blick vielleicht etwas absurd klingen mag, der aber nichtsdestoweniger widerlegt werden muss. Es ist eine allgemeine Annahme, dass ein beträchtlicher Theil der in den Darm ergossenen Galle der Resorption wieder anheimfalle. Namentlich hat Liebig dies für die Säuren der Galle hervorgehoben. Nun ist es aber klar, dass ein Theil derselben, nämlich der, welcher durch die Chylusgefässe aus dem Darm resorbirt wird, nicht direct wieder zur Leber zurückkehrt, wie der durch die Venenresorption fortgeführte Antheil, sondern den allgemeinen Blutkreislauf mitmacht, und entweder hier zersetzt, oder durch irgend ein Organ aus dem Körper ausgeschieden wird. Dass dies mittelst der Nieren geschehen

könne, und dass mithin der normale Harn auch Spuren von Gallensäuren enthalte, war also eine durchaus nicht zu verwerfende Annahme, so lange nicht das Gegentheil erwiesen war. Dies konnte aber nur mit Hülfe der Hoppe'schen Methode geschehen, da wir gesehen, wie unzuverlässig die vor jener verwendeten Mittel waren. Zu diesem Ende wurde normaler Harn so gesammelt, dass jede frisch aufgefangene Portion in eine verschliessbare Flasche, welche vorher zum Theil mit Kalkmilch gefüllt war, gegossen wurde, und als 5 Litre beisammen waren, die ganze Masse nach der Hoppeschen Methode auf Gallensäuren geprüft. Der Versuch wurde mehrere Male wiederholt, aber niemals auch nur eine Spur von Gallensäuren dabei entdeckt. Dieser Einwand fällt also weg und der Gehalt an Gallensäuren bleibt also eine Eigenthümlichkeit des icterischen Harns.

Da dieses Resultat allein dem neueren und besseren Verfahren der Untersuchung zugeschrieben werden musste, so war zugleich eine Veranlassung gegeben, dasselbe unter verschiedenen Umständen, in welchen der Harn möglicherweise Gallensäuren enthalten konnte, anzuwenden. Aus diesem Gesichtspunkte nun habe ich es auch für Pflicht gehalten, einen Versuch zu wiederholen, der im Verlaufe einer Arbeit über die Entstehung der Hippursäure nach dem Genusse von Benzoësäure (Siehe dieses Archiv Bd. XII.) von Hallwachs und mir angestellt war. Wir fanden nämlich, dass wenn einem Hunde benzoësaures Natron und gleichzeitig glycocholsaures Natron in die Venen injicirt wurde, der Harn neben dem entstandenen hippursauren Natron einen durch Zusatz von Salzsäure nachweisbaren Gehalt an kohlensauren Salzen enthielt. Dieser Harn gab ausserdem mit Zucker und Schwefelsäure versetzt keine Pettenkofersche Reaction, was uns veranlasste, eine Oxydation des bei diesem Experimente im Körper entstandenen cholalsauren Natrons zu kohlensaurem Natron anzunehmen. Bei der neuerdings vorgenommenen mehrmaligen Wiederholung dieses Versuchs enthielt der Harn allerdings bisweilen kohlensaure Salze, obgleich nur völlig neutrales benzoësaures Natron zur Injection verwendet wurde und das glycocholsaure Natron durch Fällen eines entfärbten alkoholischen Gallenextracts mit Aether erhalten war, so dass also

keine Täuschung durch freies, überschüssiges in der Lösung enthaltenes Alkali stattfinden konnte. Ich bin daher auch heute noch nicht im Stande, das Auftreten von kohlensauren Salzen im Harn in diesem Falle zu erklären, zumal da dasselbe bei der Wiederholung der Versuche eben so oft ausblieb, als es eintrat. Mit Sicherheit aber lässt sich nachweisen, dass die auftretende Kohlensäure nicht von einer Zersetzung des cholalsauren Natrons herrührt, denn in allen diesen Fällen ergab die Prüfung des Harns nach der Hoppe'schen Methode, dass Cholalsäure unzersetzt mit in denselben übergegangen war. Um zugleich Gewissheit darüber zu erlangen, ob die gefundene Choloïdinsäure nicht von ungespaltener Glycocholsäure herrühre, so wurde bei allen Injectionen ein Gemisch angewendet, welches einen so grossen Ueberschuss an benzoësaurem Natron enthielt, dass im Harn immer noch eine erhebliche Menge nicht in Hippursäure verwandelter Benzoësäure aufgefunden werden konnte. Hiermit ist also jede weitere Folgerung, welche aus der vermeintlichen Oxydation der durch den Genuss von benzoësaurem Natron aus dem glycocholsauren Natron abgespaltenen Cholalsäure für die Therapie des Icterus gemacht wurde, aufgehoben.

Obgleich ich selbst keine grosse Meinung hegte von der Wichtigkeit der Entfernung der Gallensäuren aus dem Körper eines Icterischen auf andere Weise, als durch den Harn, so schien es doch nicht ohne Interesse, die Hippursäurebildung auch hier zu studiren, um so mehr, als ich diese Versuche begann, ehe die besprochenen Injectionsversuche wiederholt werden konnten. Eine andere Veranlassung dazu fand ich ferner in den ausserordentlichen Erfolgen, welche besonders von Falk in Marburg durch die Anwendung der Benzoësäure bei Icterischen erzielt sein wollten.

Es war mir bereits aufgefallen, dass in dem Harn des schon erwähnten Icterischen, bei Gelegenheit der Untersuchung auf Gallensäuren niemals Hippursäure aufgefunden werden konnte. Beim Zusatz der Salzsäure zu der eingedampften kalkhaltigen Lösung entstand allerdings meist ein nicht unbedeutender Niederschlag, der unter dem Mikroskope betrachtet neben ausserordentlich viel Harnsäure eine grosse Menge farbloser, der Hippursäure höchst ähn-

licher, langer prismatischer Krystalle zu enthalten schien. Wurde dieser Niederschlag aber mit Alkohol wiederholt ausgekocht, die alkoholische Lösung eingedampft, mit sehr wenig Kalkmilch gekocht, vom Kalke abfiltrirt und das jetzt noch schwach gelblich gefärbte Filtrat eingeengt und mit überschüssiger Salzsäure versetzt, so schied sich nicht eine Spur Hippursäure aus, selbst wenn 2—3 Litre icterischen Harns zu dieser Operation verwendet waren. Dagegen fand sich, dass der ursprüngliche Niederschlag, durch das Auskochen mit Alkohol, die der Hippursäure so ähnlichen Krystalle durchaus nicht eingebüsst hatte, und es stellte sich bei genauerer Untersuchung heraus, dass dieselben nur aus unorganischen Verbindungen bestanden.

Den grössten Theil des Niederschlags bildete, wie erwähnt, die Harnsäure, welche in so ausserordentlicher Menge in jedem icterischen Harn enthalten zu sein scheint, dass genauere quantitative Bestimmungen derselben gewiss nicht ohne Interesse sein dürften. Da diese Beobachtungen indessen nicht genügten, um über die Abwesenheit der Hippursäure im icterischen Harn zu entscheiden, so wurden 2 Litre desselben nach der Methode von Lehmann mit der Modification untersucht, dass die aus dem Aetherauszuge gewonnene Substanz mit Kalkmilch erwärmt und aus dem hierdurch gebildeten Kalksalz die Hippursäure durch HCl gefällt wurde. Das Resultat war durchaus negativ. Es gelang nicht, irgend welche jener Säure ähnlichen Krystallformen zu erhalten, und nachdem das bei der Untersuchung zuletzt erhaltene ölig schmierige Product, welches die etwa vorhandene Hippursäure enthalten musste, mit concentrirter HCl aus einer kleinen Retorte destillirt worden, war es unmöglich, in dem Destillat Benzoësäure aufzufinden. Ganz ebenso verhielt sich der Harn eines anderen Icterischen und ich glaube daher die Vermuthung aussprechen zu dürfen, dass beim Icterus überhaupt die Hippursäure im Harn fehlt.

So vorbereitet habe ich nun einige Versuche angestellt, welche über die Bildung der Hippursäure nach dem Genusse von Benzoësäure während des Icterus Aufschluss geben konnten.

Der Kranke, welcher zu diesen Versuchen diente, befand sich auf der Abtheilung des Professor Virchow in der hiesigen Charité. Der Icterus war hier bedingt durch Gastro-Duodenalkatarrh, ebenfalls mit Abscheidung eines starkgefärbten Harns und ungefärbter Stühle. In ersterem wurden wiederholt Gallensäuren nachgewiesen, während die dem normalen Harn zukommende geringe Quantität Hippursäure nicht daraus erhalten werden konnte.

Dieser Kranke erhielt nun am 8. März, Abends 8 Uhr, 2 Gran, und um 10 Uhr noch 4 Gran reine Benzoësäure, wonach leises Brennen im Magen verspürt wird.

Den 9. Morgens 10 Uhr hatte der Kranke im Ganzen 700 Ccm. vollständig icterischen Harns von saurer Reaction gelassen. Nach der angegebenen Methode konnte darin keine Hippursäure, sondern nur Benzoësäure aufgefunden werden.

Vom 9. bis zum 12. März geniesst der Kranke darauf täglich circa 8 Gran Benzoësäure. Der Harn reagirt während dessen meist sauer, bleibt sehr stark icterisch gefärbt und giebt bei der Untersuchung am 10. und 11. nur Benzoësäure, keine Hippursäure und die am 12. erhaltene Quantität ergiebt bei der Untersuchung nach der Methode von Hoppe einen beträchtlichen Gehalt an Gallensäuren. Da die freie Benzoësäure schlecht vertragen wurde, so erhält der Kranke den 12. Abends 2 Gran neutrales benzoësaures Natron, das keine Beschwerden verursacht. Der darauf am 13. Morgens 9 Uhr gelassene Harn (1300 Ccm.) reagirt alkalisch, braust aber nicht beim vorsichtigen Eingiessen in concentrirte Salzsäure. Die Hälfte des sehr stark gefärbten Harns liefert bei Anwendung der angegebenen Methode eine grosse Quantität Benzoësäure, in welcher keine der Hippursäure ähnlichen Krystallformen aufzufinden waren. Im Uebrigen verhielt sich die nur aus den rechtwinkligen Blättchen der Benzoësäure bestehenden Masse durchaus wie reine Benzoësäure. Sie löste sich verhältnissmässig leicht in Aether, ohne einen unlöslichen Rückstand zu hinterlassen, löste sich ebenso leicht in Kali und wurde daraus durch HCl anfangs milchig und später krystallinisch gefällt. In einem Röhrchen erhitzt, schmolz sie ohne sich merklich zu bräunen, und ohne den Geruch nach Benzoëitrol, der selbst die kleinste Spur der Hippursäure verräth, zu entwickeln. Schliesslich wurde fast die ganze erhaltene Säure mit Natronkalk geglüht, aber nicht eine Spur von Ammoniak-Entwicklung dabei bemerkt. Die zweite Hälfte des Harns enthielt Gallensäuren, was ebenfalls für den am folgenden Tage, den 14. Morgens erhaltenen Harn gilt.

Nach diesen Versuchen erleidet es nun wohl keinen Zweifel mehr, dass im Icterus (so weit sich aus diesem vereinzelten Falle ein allgemeiner Schluss ziehen lässt) nach dem Genusse von Benzoësäure oder deren Alkalisalzen mit dem Harn keine Hippursäure, sondern unveränderte Benzoësäure ausgeschieden wird.

Ohne Zweifel wirft dies einiges Licht auf eine bisher wohl kaum bedachte Modification in dem Stoffwechsel der Leber, welche

2

eintritt, sobald die Galle ihren Weg nicht ungehindert in den Darm fortsetzen kann.

Wir sahen die Hippursäure im icterischen Harn völlig fehlen, die Benzoësäure ungepaart und unverändert im Harn wieder erscheinen, in der gewöhnlichen Weise gepaartes Glycin also gar nicht im Harn auftreten. Was folgt daraus? Nichts Anderes ohne Zweifel, als dass bei Verstopfung des Ductus choledochus in der Leber keine Glycocholsäure mehr, sondern höchst wahrscheinlich nur Taurocholsäure oder Cholalsäure gebildet werde. Dass auch kein freies Glycin mehr entstehe, scheint ebenfalls im höchsten Grade wahrscheinlich, wenn man bedenkt, dass das blosse Vorhandensein desselben im Blute, selbst wenn es nicht in der Glycocholsäure sich befindet, bereits genügt, um ins Blut gelangende Benzoësäure in Hippursäure umzuwandeln. Leider war der ersterwähnte Icterische bereits gestorben, der zweite aber geheilt, als ich in der Untersuchung bis zu diesem Punkte vorgeschritten war, und es muss daher einer späteren Arbeit vorbehalten bleiben, die ausgesprochenen Vermuthungen durch besondere Untersuchungen zu bestätigen.

Da mir kein neuer Fall von Icterus wieder zur Beobachtung kam, so blieb mir nur noch übrig, das noch vorhandene Material so viel als möglich auszubeuten, was in folgender Weise geschah.

Derjenige icterische Harn, welcher nach der Hoppe'schen Methode auf Gallensäuren untersucht worden, lieferte als Nebenprodukt eine Flüssigkeit, in welcher nothwendig das Glycin und Taurin, gleichviel ob beide Körper frei oder mit der Cholalsäure gepaart im Harn enthalten gewesen, sich befinden mussten. Es ist dies die von der rohen Choloïdinsäure ablaufende salzsaure Lösung. Eine solche aus 5—6 Litres icterischen Harns gesammelte dunkelbraune, mit den Waschwassern, welche zum Auswaschen der Choloïdinsäure gedient, vermischte Flüssigkeit wurde daher zur Aufsuchung des Glycins und Taurins benutzt, obgleich für die Auffindung der ersteren aus den bezeichneten Gründen fast gar keine Wahrscheinlichkeit vorhanden war. Zu dem Ende wurde zunächst die freie Säure durch kohlensaures Natron genau neutralisirt und die Lösung durch Abdampfen etwa bis auf das ursprüng-

liche Volum der zugesetzten Salzsäure zurückgeführt. Um einen möglichst grossen Theil der vorhandenen braunen Extractivstoffe zu entfernen, wurde hierauf so lange neutrales essigsaures Bleioxyd hinzugefügt, als noch ein Niederschlag dadurch entstand, hiervon abfiltrirt, das Filtrat ein wenig eingedampft, und als fast alles Chlorblei sich abgeschieden, das überschüssige Blei mit Schwefelwasserstoff gefällt. Die jetzt erhaltene Lösung musste neben dem durch die Behandlung hineingekommenen essigsauren Natron das Glycin und Taurin enthalten. Sie wurde daher bis zur vollständigen Trockenheit abgedampft, und die zurückbleibende hellgelb gefärbte Salzmasse wiederholt mit absolutem Alkohol ausgezogen. Der im Alkohol nicht lösliche Rückstand bestand indessen zum grössten Theile aus anorganischen Körpern, zwischen denen weder durch die Reaction mit Kali und schwefelsaurem Kupferoxyd Glycin, noch nach dem Glühen mit Kali und Salpeter Taurin an seinem Schwefelgehalte erkannt werden konnte.

Mit Bestimmtheit lässt sich freilich die Abwesenheit dieser Körper im Harn Icterischer nicht daraus folgern, da es unbekannt ist, ob bei dieser Behandlung nicht kleine Mengen davon der Beobachtung entgehen können, allein ich glaubte, die Mittheilung dieses Versuchs schon deswegen nicht zurückhalten zu dürfen, weil sich im weiteren Verlauf dieser Untersuchung Thatsachen herausstellten, welche kaum ein anderes Resultat als möglich erscheinen lassen.

Da mir keine weitere Gelegenheit geboten wurde meine Beobachtungen an icterischen Menschen fortzusetzen, so fand ich eine doppelte Veranlassung mich dem Experimente am lebenden Thiere zuzuwenden. Wer sich bemüht der Pathologie mit chemischen Hülfsmitteln zu dienen, wird die Schwierigkeit und Unsicherheit zu respectiren wissen, welche der kranke Mensch als solcher der Beobachtung entgegenstellt.

Hier müssen wir die Dinge nehmen, wie sie sind; kaum sind wir im Stande die Ursache einer Erscheinung zu errathen, wie viel weniger wird es uns also gelingen, dieselbe willkührlich herbei zu rufen oder zu entfernen. Für diesen Fall besitzen wir in dem Experimente am lebenden Thiere ein unschätzbares Mittel,

welches uns langer Reihen von Beobachtungen an kranken Menschen wenigstens theilweise überheben kann.

Gelingt es uns dann, Analogien zwischen den Resultaten des Experiments und den am Menschen angestellten Beobachtungen nachzuweisen, so ist ein wesentlicher Schritt gethan. Ich habe es daher für unerlässlich gehalten, Beobachtungen, die beim Menschen nur zu Vermuthungen führen konnten, durch einfache aber beweiskräftige Versuche an Thieren zu stützen.

Die Analyse des menschlichen Harns hatte gezeigt, dass die Gallensäuren einen constanten Bestandtheil desselben ausmachen und hieraus musste selbstverständlich geschlossen werden, dass die Gallensäure im Blute keine Veränderung erfahren, da sie sonst eben nicht in den Harn übergehen könnten. Dieser Schluss steht aber so sehr mit der von Frerichs ausgegangenen Lehre im Widerspruch, dass es mir nothwendig schien, die von ihm und Städler angestellten Versuche vorerst zu wiederholen.

Sämmtliche zu diesen Versuchen dienenden Hunde wurden mit Pferdefleisch, gekochten Bohnen und Erbsen gefüttert. Die Auffangung des Harns geschah vermittelst eines stets sorgfältig rein gehaltenen Kastens mit einem trichterförmigen Boden von Zink, durch welchen der Urin in ein entsprechendes Glas ablaufen konnte. Die Lösungen, welche den Thieren injicirt werden sollten, wurden vorher stets bis auf die ungefähre Körpertemperatur (32° C.) erwärmt und bei der Operation selbst wurden die Thiere nicht ätherisirt.

1. Versuch. Um ab ovo anzufangen, injicirte ich nun zunächst am 16. März einem mittelgrossen Pudel in die rechte Jugularvene 15 Ccm. filtrirter Hundegalle, welche aus der Gallenblasenfistel eines anderen Hundes aufgefangen worden war. Das Thier befand sich danach vollkommen wohl, gab aber durch ein eigenthümliches Lecken mit der Zunge entschieden unangenehme Geschmacksempfindungen zu erkennen. Am andern Morgen liess es 320 Ccm. Harn, von sehr dunkler icterischer Farbe, worin Gallenfarbstoffe durch die Reaction mit salpetrige Säure enthaltender Salpetersäure leicht nachzuweisen war. Der Harn reagirte alkalisch, entwickelte mit Salzsäure aber keine Kohlensäure und liess nach dem Erwärmen durch Zusatz von einigen Tropfen Salpetersäure keinen Eiweissgehalt erkennen. Mit Hülfe der Hoppe'schen Methode konnte aber eine beträchtliche Quantität Cho-

loïdinsäure daraus erhalten werden, welche durch die Pettenkofer'sche Reaction geprüft wurde.

An demselben Tage, Nachmittags 4 Uhr, liess der Hund noch 150 Ccm. Harn, der ganz hellgelb gefärbt war. Eine Probe davon vorsichtig auf die salpetrige Säure enthaltende Salpetersäure gegossen, gab aber ein so deutliches Farbenspiel, dass die Gegenwart des Gallenfarbstoffes nicht bezweifelt werden konnte. Der Harn reagirte alkalisch, enthielt kein Eiweiss und die nach der Hoppe'schen Methode angestellte Untersuchung zeigte, dass auch keine Gallensäuren zugegen waren. In diesem Falle hatte also die Ausscheidung des Gallenfarbstoffes die der Säuren überdauert.

2. Versuch. Den 17. März, Nachmittags 4 Uhr, wurden einem andern sehr lebhaften und muntern Hunde 5 Ccm. einer völlig gesättigten, farblosen Lösung von glycocholsaurem Natron mit noch 10 Ccm. Wasser in die rechte Vena jugularis injicirt. (Das Salz war durch Fällen einer alkoholischen Lösung von Ochsengalle mit Aether, vollkommen frei von Farbestoff und Taurocholsäure sehr schön krystallisirt erhalten. Dasselbe diente zu allen in dem Folgenden aufgeführten Injectionsversuchen.) Der Hund zeigte dieselben Erscheinungen wie der vorige, und schon nach 2 Stunden entleerte er eine kleine Quantität Harn, der vollkommen wie venöses Blut aussah, trotzdem aber bei der mikroskopischen Betrachtung keine Blutkörperchen aufwies. Er reagirte alkalisch und enthielt sehr viel Eiweiss.

Den 18. März, Morgens 9 Uhr, wurden von dem Thiere 200 Ccm. ebenso dunkelrothen, wie venöses Blut aussehenden Harns erhalten. Das Mikroskop zeigte darin wiederum keine Blutkörperchen, dagegen setzte sich nach einigem Stehen ein Bodensatz ab, der aus äusserst kleinen, zum Theil zu Häufchen verklebten grünen Körperchen bestand. Die Masse wurde in einem Uhrschälchen gesammelt und wiederholt mit Wasser abgespült. Wurde jetzt vorsichtig ein wenig Salpetersäure zugesetzt, so sah man weder mit dem blossen Auge noch mit dem Mikroskop eine Farbenveränderung entstehen. In Wasser, Alkohol und Aether waren die Körnchen ganz unlöslich. Der von ihnen abgegossene Harn veränderte seine venöse Farbe durch Schütteln mit Luft nicht mehr, reagirte alkalisch und gab mit Salpetersäure sofort ein sehr starkes Coagulum.

Er wurde zur Entfernung des Eiweisses mit Essigsäure schwach angesäuert und eine Viertelstunde stark gekocht, wodurch ein rothbraunes Coagulum entstand, von welchem noch heiss abfiltrirt wurde. Das Filtrat hatte ganz das Aussehen von icterischem Harn, und mit Salpetersäure gelang es jetzt leicht Gallenfarbstoff darin nachzuweisen, da das Eiweiss durch die Coagulation vollkommen entfernt war. Die ganze Masse wurde schliesslich nach Hoppe's Methode untersucht, wobei eine beträchtliche Quantität Choloïdinsäure erhalten wurde.

Den 18. Nachmittags wurden wieder 100 Ccm. Harn von derselben Beschaffenheit erhalten, mit dem Unterschiede aber, dass wohl Gallenfarbestoff aber keine Gallensäuren darin nachgewiesen werden konnten. Der auch hier vorhandene, aus feinen Kügelchen bestehende, Niederschlag zeigte dieselben Eigenschaften, wie der im Morgenharn beobachtete.

Am 19. Morgens liess der Hund wieder ganz normalen Harn, der weder Eiweiss noch Gallenfarbstoff enthielt.

3. Versuch. Demselben Hunde wird den 19. Nachmittags dieselbe Menge glycocholsaures Natron wie in dem vorigen Versuche in die linke Vena jugularis injicirt. Der darauf am 20. und 21. gelassene Harn ist allerdings icterisch gefärbt, enthält aber nur Spuren von Eiweiss und gar keinen Blutfarbstoff. Dagegen konnten Gallenfarbstoff und Gallensäuren leicht darin nachgewiesen werden.

4. Versuch. Den 19. April, Morgens 11 Uhr, werden einem kleinen Spitzhunde 10 Ccm. einer 6procentigen wässrigen Lösung von glycocholsaurem Natron in die linke Jugularvene injicirt. Das Thier befand sich durchaus wohl darnach.

Am 20. April, Morgens 9 Uhr, werden 65 Ccm. schwach icterisch gefärbten Harns erhalten, dessen Reaction nicht zu erkennen war, da er nämlich rothes Lackmuspapier bläute und blaues roth färbte. Indessen enthielt er ein Sediment von phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia. Gallenfarbstoff war durch Salpetersäure neben einer Spur von Eiweiss nachzuweisen Er wird mit Essigsäure schwach angesäuert, und durch Kochen das Eiweiss daraus entfernt. Die so gereinigte Flüssigkeit giebt mit Zucker und SO^3 direct eine herrliche Pettenkofer'sche Reaction und die Untersuchung nach der Hoppe'schen Methode bestätigte sodann, wie sich erwarten liess, die Gegenwart der Gallensäuren. Der am 21., Morgens 9 Uhr, von demselben Hunde erhaltene Harn (250 Ccm.) reagirte alkalisch und zeigte keine Spur einer icterischen Färbung. Nichtsdestoweniger aber sah man beim vorsichtigen Aufgiessen auf Salpetersäure an der Entstehung regenbogenartig gelagerter Farbenringe, dass eine Spur von Gallenfarbstoff dennoch darin enthalten sein musste. Eiweiss war nicht vorhanden, dagegen konnte eine geringe Quantität Gallensäure mit voller Sicherheit nachgewiesen werden.

5. Versuch. Den 21. April, 11 Uhr Morgens, werden demselben Hunde 15 Ccm. der 6procentigen Lösung von glycocholsaurem Natron in die rechte Jugularvene injicirt. Das Thier, das die erste Injection ohne irgend welchen Nachtheil ertragen hatte, bekam 10 Minuten nach der Operation sehr heftige Krämpfe, die sich in der nächsten halben Stunde viermal wiederholten und sich bei dem letzten Anfall bis zu dem heftigsten Tetanus mit vollständiger Maulsperre steigerten. Während der Krämpfe schlug das Herz, das sich in der Zwischenzeit der Anfälle normal verhielt, nur sehr schwach und unregelmässig, setzte häufig und sehr lange aus, kehrte aber nach dem Aufhören der Krämpfe vollständig wieder zur Norm zurück. Die Speichelabsonderung war ganz enorm, so stark, dass eine Portion aufgefangen und untersucht werden konnte. Gallenfarbstoff und Gallensäure schienen aber nicht in denselben übergegangen zu sein. Nach dem vierten Anfall legte sich der Hund in eine Ecke, von wo er sich nur mit Mühe wegbringen liess. In seinen Bewegungen behielt er auch später noch etwas entschieden Ungeschicktes, was sich namentlich beim raschen Laufen sehr deutlich präsentirte. Fresslust konnte innerhalb der nächsten 24 Stunden nicht bemerkt werden.

Den 22. April, Morgens 10 Uhr, lieferte er 30 Ccm. Harn, dessen Reaction durch Lackmuspapier wiederum nicht zu erkennen war. Die Färbung war wieder icterisch, und neben dem Gallenfarbstoff und etwas Eiweiss konnten die Gallen-

säuren mit voller Sicherheit nachgewiesen werden. Nach der vollständigen Entfernung des Albumins war sogar die Pettenkofer'sche Reaction zu erhalten.

Den 23., Morgens 10 Uhr, wurden 200 Ccm. sauer reagirender Harn gelassen, welcher kein Eiweiss, aber eine Spur Gallenfarbstoff, und eine ganz geringe Menge Gallensäuren enthielt. Am 24. liess der Hund aber wieder ganz normalen Harn.

6. Versuch. Den 26. April, Morgens 11 Uhr, werden einem grösseren Hunde 15 Ccm. der 6procentigen Lösung von glycocholsaurem Natron in die Vena cruralis des rechten Beines injicirt, das Thier scheint ebenfalls nicht dadurch afficirt zu werden.

Den 27. April, Morgens 9 Uhr, wurden 300 Ccm. ziemlich stark icterisch gefärbten Harns gelassen, dessen Reaction durch Lackmus nicht zu erkennen war. Eiweiss enthielt derselbe nicht, der Gallenfarbstoff aber gab sich durch den Zusatz von Salpetersäure sofort zu erkennen. Wurde eine Probe des Harns mit Zucker und Schwefelsäure versetzt, so entstand eine schwach violette Färbung, welche indessen durch den Gallenfarbstoff sehr verdeckt wurde. In diesem Falle genügte es, den Urin mit Kalkmilch zu schütteln, den Kalk sich absetzen zu lassen und aus der darüber stehenden, jetzt bedeutend viel helleren und weniger gefärbten Flüssigkeit einige Tropfen mit Zucker und SO^3 zu versetzen, um sofort durch die Pettenkofer'sche Reaction die Gegenwart der Gallensäuren darzuthun.

7. Versuch. Demselben Hunde werden am 27. April, Nachmittags 5 Uhr, 30 Ccm. der 6procentigen Lösung von glycocholsaurem Natron in die Vena cruralis des linken Beines injicirt, was ohne Schaden für das Thier geschehen konnte. Der Harn vom 28. und 29. April, der Spuren von Eiweiss und ziemlich viel Gallenfarbstoff enthielt, im Ganzen 720 Ccm. wird abgedampft bis zur Trockene und mit 90gradigem Alkohol warm extrahirt. Nach dem Erkalten wird filtrirt, das Filtrat im Wasserbade zur Trockne gebracht, unter der Luftpumpe völlig ausgetrocknet, mit kaltem absoluten Alkohol ausgezogen und die alkoholische Lösung mit Thierkohle möglichst entfärbt. Zu der so erhaltenen Flüssigkeit wird das zehnfache Volum Aether hinzugefügt. Anfangs entsteht dadurch eine milchige Trübung, welche nach und nach in eine syrupöse Masse übergeht, die sich später am Boden der Flasche ablagert. Als nach 14tägigem Stehen noch keine Krystalle darin wahrgenommen werden konnten, wurde der Aether abgegossen und ein Theil des Bodensatzes in wenig Wasser gelöst und filtrirt. In der so erhaltenen Lösung, welche den deutlich bittersüssen Geschmack der Glycocholsäure besass, entstand durch Zucker und SO^3 eine so herrlich violette Farbe, dass an dem Uebergange von unzersetztem glycocholsaurem Natron aus dem Blute in den Harn gar nicht gezweifelt werden konnte. Um aber zu sehen, ob nicht ein Theil der injicirten Glycocholsäure während ihres Verweilens in dem Blute des Hundes gespalten sei, und ob also der Harn auch Cholalsäure enthalte, wurde der abgegossene Aether vollständig verdunstet, die zurückbleibende Masse mit dem noch nicht verbrauchten Theile des in Aether unlöslichen Bodensatzes in einer Flasche vereinigt, einige Tropfen concentrirte Schwefelsäure hinzugefügt und mehrere Tage von neuem mit Aether geschüttelt. War cholalsaures Natron vorhanden, so musste die durch die Schwefelsäure abgeschiedene Cholalsäure in dem Aether gelöst sein, und nach dem

Verdunsten desselben zurückbleiben. Der Aether hinterliess aber nur einen höchst unbedeutenden Rückstand, in welchem durch Zucker und Schwefelsäure keine violette Farbe zu erzielen war.

8. Versuch. Den 29. April, Mittags 12 Uhr, werden dem Hunde, welcher am 21. April den epileptischen Anfall überstanden hatte, 15 Ccm. einer bei 30° C. gesättigten Lösung von cholalsaurem Natron in die Vena cruralis des linken Beines injicirt, was keinen nachtheiligen Einfluss auszuüben schien.

Das cholalsaure Natron war aus glycocholsaurem Natron durch 36stündiges Kochen mit Kali erhalten. Die Cholalsäure wurde mit Salzsäure abgeschieden, wiederholt aus Aether umkrystallisirt und schliesslich in äusserst wenig Natron gelöst, welche Lösung so lange vorsichtig mit Salzsäure versetzt wurde, bis ein dauernder Niederschlag dadurch entstand. Die hiervon getrennte Flüssigkeit, die also kein freies Alkali enthalten konnte, wurde zur Injection benutzt.

Den 30. April, Nachmittags 1½ Uhr, liess der Hund 150 Ccm. Harn von sehr dunkler blutiger Farbe und alkalischer Reaction; vorsichtig in Salzsäure gegossen, konnte aber keine Kohlensäure-Entwicklung darin beobachtet werden. In dem sich sehr bald abscheidenden Sedimente, das auf einem Filtrum gesammelt wurde, waren bei der Betrachtung unter dem Mikroskope wieder dieselben eigenthümlichen Kügelchen zu erkennen, welche bereits nach den Injectionen von glycocholsaurem Natron erhalten worden waren. Die Menge derselben war leider wieder so gering, dass sich keine genauere Untersuchung damit vornehmen liess. Indessen konnten die bereits angegebenen Eigenschaften wieder bestätigt werden. Nur so viel liess sich ausserdem noch bestimmen, dass die Körperchen organischer Natur waren, da sie vollständig verkohlten, und dass sie nicht aus harnsaurem Natron, wie ich anfänglich wegen der kugeligen Form vermuthete, bestanden, da die Muroxidprobe nicht damit erhalten werden konnte. Da der von diesem Sedimente abfiltrirte Harn noch sehr viel Hämatin und Eiweiss enthielt, so wurde er mit Essigsäure schwach angesäuert und durch Kochen coagulirt, das Coagulum durch ein Filter von der Flüssigkeit getrennt und letztere, welche vollkommen das Aussehen des icterischen Harns hatte, auch mit Salpetersäure die Gallenfarbstoff-Reaction gab, ganz nach Hoppe's Methode auf Gallensäure untersucht. Dabei wurde Choloïdinsäure in reichlicher Menge gefunden, die durch die Pettenkofer'sche Reaction und ihr Verhalten zum polarisirten Licht geprüft werden konnte.

9. Versuch. Einem anderen mittelgrossen Hunde werden am 3. Mai, Mittags 12 Uhr, 15 Ccm. einer gesättigten, wässrigen, nur schwach bräunlich gefärbten Lösung von choloïdinsaurem Natron, welche mit Salpetersäure keine Farbenveränderung zeigte, in die rechte Vena jugularis injicirt. Anfänglich schien die Operation nicht ungünstig auf das Thier gewirkt zu haben, allein nach einigen Stunden stellte sich etwas Erbrechen ein und das vorher muntere Thier wurde matt und träge, und verweigerte noch bis zum folgenden Tage die vorgesetzte Nahrung. Erst am 5. Mai, Mittags 12 Uhr, entleerte es 300 Ccm. icterisch gefärbten Harn, welcher auf rothes und blaues Lackmuspapier reagirte, Spuren von Eiweiss und keine kohlensauren Salze enthielt. Mit Salpetersäure waren darin Gallenfarbestoff und durch die Hoppe'sche Methode Gallensäuren mit Sicherheit nachzuweisen.

Obgleich diese Versuche noch sehr oft wiederholt worden, so mag es doch genügen, nur diese hier ausführlicher mitgetheilt zu haben. Bemerken muss ich indessen, dass in allen Fällen, wo die Operation gelang, immer Gallensäuren und immer Gallenfarbstoff im Harn nachgewiesen werden konnten. Sehr häufig aber gingen die Thiere nach der Injection der gallensauren Salze plötzlich zu Grunde, ohne dass allemal das Eindringen von Luft in die Venen bei der sofort angestellten Section bewiesen werden konnte. Es scheint mir nothwendig, hierauf wenigstens aufmerksam zu machen, da dieser Umstand auch von anderen Beobachtern bereits bemerkt wurde. So erwähnt Dusch (Beiträge zur Pathogenese des Icterus und der acuten gelben Atrophie der Leber von Theod. v. Dusch), dass ein Hund nach einer Injection von taurocholsaurem Natron plötzlich zu Grunde gegangen, und dass Kaninchen nach Injectionen von gallensauren Salzen in der Regel crepirt seien, und Frerichs bemerkt in seinem bereits citirten neuen Werke ausdrücklich, dass mehrere Hunde diesen Injectionen erlagen, was er aber theils den Wirkungen des Lufteintritts in die Venen, oder der allzu dicklichen Beschaffenheit der Injectionsmasse zuschreibt. Jedenfalls muss es auffallen, wenn geübte Experimentatoren dergleichen einer besonderen Mittheilung werth halten, und es liegt wohl der Gedanke nahe, dass hier Verhältnisse vorliegen mögen, welche bisweilen die Einführung gallensaurer Salze in das Blut zu einer tief eingreifenden Störung machen können. Der 5te Versuch, bei welchem Krämpfe eintraten, die einem vollständigen epileptischen Anfalle glichen, kann wohl als ein genügender Beweis dafür betrachtet werden. Leider habe ich dasselbe Factum, selbst bei Verwendung derselben relativen Menge der Injectionsmasse zum Körpergewicht des Thieres nie wieder bestätigen können. Dagegen konnte ich in den meisten Fällen beobachten, wie in späterer oder kürzerer Zeit nach der Injection ein Zustand eintrat, der sich durch Somnolenz und mangelnde Fresslust bei allen Thieren fast in derselben Weise zu erkennen gab. Keiner dieser Zustände hatte indessen irgend welchen Einfluss auf die Beschaffenheit des Harns. Da das Studium der Einwirkung der Galleninjectionen auf das

Wohlbefinden der Thiere meinem Plane zu fern lag, so muss ich mich hier mit diesen Angaben begnügen.

Die so eben angeführten Versuche widersprechen nun den von Frerichs über denselben Gegenstand angestellten so entschieden, dass die daraus zu ziehenden Schlüsse wohl zuvor einer eingehenden Rechtfertigung bedürfen. Frerichs behauptet, dass nach Injectionen von glycocholsaurem Natron oder reiner gallensaurer Salze wohl Gallenfarbstoff im Harn erscheine, unveränderte Gallensäuren aber niemals mit dem Nierensecrete ausgeschieden würden. Dass meine Versuche aber gerade das Gegentheil beweisen, nämlich dass die Gallensäuren unverändert in den Harn übergehen, wird wohl Niemand bezweifeln können. Die Differenz wäre also einzig und allein in der bei der Harnuntersuchung befolgten Methode zu suchen. Allein ich kann mir auf diese Weise keinerlei Vorstellung darüber machen, wie Frerichs bei den zahlreichen (29) Wiederholungen seiner Experimente zu dem entgegengesetzten Resultate kommen konnte. Wie erwähnt, konnten in den meisten Fällen in dem von Spuren von Eiweiss befreiten Harn ohne Weiteres durch die Pettenkofersche Reaction die Gallensäuren nachgewiesen werden, namentlich wenn die violette Farbe weniger durch den Gallenfarbstoff verdeckt wurde. Mit Leichtigkeit aber gelang es auch dann in dem durch Thierkohle gehörig entfärbten alkoholischen Extract mit Zucker und Schwefelsäure die schönsten violetten Farben zu erhalten. Ich glaube daher an eine gerechte Kritik appelliren zu dürfen, wenn ich schliesslich den der Frerichs'schen Theorie in jedem Punkte widersprechenden Satz aufzustellen wage: dass die Natronsalze der Glycocholsäure der Cholalsäure und der Choloïdinsäure, nach der Injection in die Venen, durch die Nieren den Körper der Thiere wieder verlassen.

Was das Auftreten von Eiweiss nach den Injectionen dieser Salze betrifft, so kann ich hinzufügen, dass der Harn in den meisten Fällen nach dem Erwärmen auf Zusatz einiger Tropfen Salpetersäure einen geringen flockigen Niederschlag erkennen liess. Nur in wenigen Fällen blieb diese Erscheinung aus, obgleich die Menge des Albumins immer nur ganz ausserordentlich gering war. Da-

gegen konnten in den beiden Versuchen, wo blutiger Harn gelassen wurde, beträchtliche Quantitäten eines rostbraunen Coagulums gewonnen werden.

Dusch scheint der Erste gewesen zu sein, der nach Galleninjectionen bei Kaninchen Hämaturie eintreten sah. Er übergeht indessen diese Erscheinung, ohne besonderes Gewicht darauf zu legen, da sie ausserhalb des Planes seiner Arbeit lag. Frerichs erwähnt ebenfalls (Klinik der Leberkrankheiten. S. 100), dass der Harn nach Galleninjectionen regelmässig aufgelöstes Blutroth enthalte. Meinen Versuchen zu Folge ist dies aber keine so constante Erscheinung, sondern sie hängt ab, theils offenbar von der Menge der angewandten Injectionsmasse, theils von anderen noch nicht gekannten Bedingungen, wie die Versuche No. 2 und 3 lehren, wo ganz gleiche Mengen glycocholsauren Natrons bei demselben Thiere ganz verschiedenen Harn zur Folge hatten. Dass dies mit zu der Reihe von höchst merkwürdigen ganz unregelmässig eintretenden Erscheinungen, welche wir nicht nach Belieben hervorzubringen vermögen, gehört, glaube ich ferner durch die von Herrn Frerichs (Klinik der Leberkrankheiten. S. 405) selbst angestellten Versuche erhärten zu können, aus denen hervorgeht, dass bei 29 Injectionen von Galle nur 17 Mal Hämaturie eintrat. Obgleich wir also noch nicht ganz genau die Bedingungen kennen, an welche der Durchgang so grosser Mengen von Eiweiss und Blutfarbstoff durch die Nieren geknüpft ist, so scheint mir doch gerade dieser Umstand von besonderem Belang zu sein, wo es sich darum handelt, das Auftreten von Gallenfarbestoff im Harn nach Injectionen ganz ungefärbter, gallensaurer Salze zu erklären.

Frerichs und Staedeler waren bekanntlich die Ersten, welche das Auftreten von Gallenfarbestoff im Harn nach einer Injection von ungefärbter Galle beobachteten, eine Thatsache, welche ich in allen meinen Versuchen, sowohl für das glycocholsaure, wie für das cholalsaure und choloïdinsaure Natron bestätigen konnte. Die Menge des ausgeschiedenen Farbestoffs scheint indessen bedeutenden Schwankungen zu unterliegen, und dieser Umstand ist es wohl, der Frerichs veranlasste anzugeben, dass der Farbstoff auch ganz fehlen könne. Mir ist es allerdings auch vorgekommen,

dass der Harn durchaus kein icterisches Aussehen hatte, und beim Vermischen mit Salpetersäure durchaus gar keine charakteristischen Farbenveränderungen darbot, allein bei einer subtileren Untersuchung gelang es dennoch, den Gallenfarbstoff gerade durch sein Verhalten zu dieser Säure darin nachzuweisen. In solchen Fällen ist es sehr zu empfehlen, eine etwa zollhohe Schicht Salpetersäure in ein Proberöhrchen zu giessen und mittelst einer Pipette den Harn mit äusserster Vorsicht an den Wänden des Glases so herablaufen zu lassen, dass er sich kaum mit der Säure vermischen kann. Man sieht dann an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten die charakteristischen Farben als schöne Ringe auftreten und so angestellt gewinnt diese Reaction eine so ausserordentliche Feinheit, dass man den Gallenfarbestoff selbst noch nachweisen kann, wenn Galle so stark mit Wasser verdünnt wird, dass die Flüssigkeit in einer 4 Cm. dicken Schicht nur ganz schwach gefärbt erscheint. Es versteht sich von selbst, dass die Salpetersäure nur sehr wenig salpetrige Säure enthalten darf, da ein Ueberschuss der letzteren die Farben wieder zerstört. Ich bediente mich einer ganz reinen farblosen Säure, in welcher durch Stehen in der Sonne eine sehr geringe Zersetzung stattgefunden hatte. Verfährt man in derselben Weise mit normalem Hundeharn, so sieht man zwischen ihm und der Säure meistens einen intensiv rothen, scharf begrenzten Ring entstehen, welcher aber die eigentliche Gallenfarbstoffreaction nicht trügerisch macht, da Letztere sich durch das Auftreten violetter und grüner Ringe sehr gut davon unterscheiden lässt. — Dies mag genügen, um zu zeigen, dass Spuren des Gallenfarbstoffs der Beobachtung entgehen können, wenn bei der Prüfung mit Salpetersäure besondere Vorsichtsmaassregeln ausser Acht gelassen werden.

Es fragt sich also nun: wie kann dieses ausnahmslose Erscheinen von Gallenfarbstoff nach Injectionen ungefärbter gallensaurer Salze erklärt werden? Nichts liegt näher, als dies sammt der Entstehung der Hämaturie in Beziehung zu bringen mit dem den Alkalisalzen der Gallensäuren eigenthümlichen Vermögen die Blutkörperchen aufzulösen. Diese schon von Hühnefeld, Plattner und Simon beobachtete Thatsache, die in neuerer Zeit von

Dusch wieder hervorgehoben, hat indessen so wenig Glauben gefunden, dass es mir passend scheint, vorerst einige weitere Beobachtungen darüber mitzutheilen.

Bringt man einen Tropfen einer Lösung von glycocholsaurem Natron (etwa 6 pCt. des Salzes enthaltend) auf einen Objectträger, bedeckt ihn mit einem Deckgläschen und lässt nun von dem Rande des letzteren her einen kleinen Tropfen menschlichen oder Säugethierblutes allmälig zufliessen, so sieht man unter dem Mikroskop, wie sofort an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten eine intensive, nicht scharf begrenzte Schicht von rother Farbe entsteht. Fixirt man darauf einzelne dem noch ungefärbten Theile der Lösung zufliessende Blutkörperchen, so sieht man, wie dieselben ohne ihre napfförmige Gestalt vorher zu verändern, ohne merklich an Grösse zuzunehmen und ohne an Schärfe ihrer Contouren einzubüssen, ganz plötzlich verschwinden. Diese höchst überraschende Erscheinung kann in kurzer Zeit an einer grossen Zahl von Blutkörperchen wahrgenommen werden. Nach einiger Zeit aber hört dies auf und die noch nicht gelösten Blutzellen beginnen jetzt fast wie durch concentrirte Salzlösungen ihre Gestalt zu verändern. Mischt man indessen durch eine passende Bewegung des Deckgläschens die Substanzen mehr durch einander, so sieht man, falls kein zu grosser Ueberschuss von Blut angewendet wurde, dass alle Blutkörperchen verschwunden sind. In der entstandenen schön rothen Lösung gelingt es dann durch Jod nicht mehr irgend Etwas wieder sichtbar zu machen. Ganz dasselbe tritt ein, wenn statt des glycocholsauren Natrons die Salze der Cholalsäure oder der Choloïdinsäure angewendet werden.

Es ist klar, dass die eigenthümliche Art, wie die Blutkörperchen verschwinden, nichts gemein hat mit dem Verhalten derselben zu grösseren Mengen Wasser, und dass es nichts Unrichtigeres geben kann, als wenn man dagegen geltend macht, dass die Auflösung der Blutkörperchen nur dem Wassergehalte der Salzlösung zuzuschreiben sei. Das Letztere lässt sich schon einfach dadurch widerlegen, dass die Lösungen der gallensauren Salze von der grössten bis zur geringsten Concentration ganz in derselben Weise wirken, nur mit dem Unterschiede, dass eine mehr oder minder

grosse Anzahl Blutkörperchen dadurch gelöst werden. Ausserdem aber lässt sich dagegen bemerken, dass das Wasser überhaupt keine Blutkörperchen auflöst, da es die Hüllen derselben nur sprengt, wie sich bekanntlich durch Zusatz von Jod, welches die geplatzten Membranen wieder sichtbar macht, leicht erweisen lässt. Die gallensauren Salze bewirken aber eine echte Lösung der Zellmembranen, was einerseits durch das Verschwinden der Blutkörperchen ohne vorhergehendes Anschwellen, andererseits durch die Behandlung mit Jod erwiesen wurde. Schon Dusch hat mit Recht dieses Verhalten der eigentlichen Gallensäure, der Cholalsäure, zugeschrieben, und es ist daher anzunehmen, dass die Galle aller zugänglichen Thiere, da jede bis jetzt untersuchte Galle die Pettenkofer'sche Reaction gegeben, auch im Stande sein wird die Membranen der Blutzellen zu lösen, und ich fand in der That dies gleiche Verhalten bei Beobachtungen, welche mit Galle von Menschen, Säugethieren, Vögeln, Amphibien und Fischen angestellt wurden, für die menschlichen Blutkörperchen bestätigt.

Nicht ganz so verhält es sich aber mit den Blutkörperchen der genannten Thiere. Die der Säugethiere und Vögel wurden immer leicht gelöst. Dagegen kann man sich auf das Bestimmteste davon überzeugen, dass die Blutkörperchenmembranen der Frösche nicht gelöst werden. Man sieht allerdings beim Einfliessen von Froschblut in die Lösung des gallensauren Salzes mannigfache Gestaltveränderungen an den elliptischen Zellen entstehen und sieht sie schliesslich bis auf den Kern fast unsichtbar werden. Wird aber die Intercellularflüssigkeit durch Wasser ersetzt, so werden sie meistens wieder ganz deutlich sichtbar, und mittelst Jod ist es dann äusserst leicht darzuthun, dass keine einzige Zellmembran aufgelöst wurde. Hier rührt also das scheinbare Verschwinden der Blutkörperchen von dem nahezu gleichen Lichtbrechungsvermögen der Lösung gallensaurer Salze und der Zellmembranen her, ein Umstand, welcher auch wohl Dusch bei einer ohne Zweifel richtigen Beobachtung verleitete anzunehmen, dass die Galle auch die Leberzellen auflöse. Betrachtet man nämlich einen Haufen Leberzellen vom Menschen oder irgend welchem Thier unter dem Mikroskop, und fügt dann Galle oder die Lösung eines gallensau-

ren Salzes hinzu, so sieht man, wie die Contouren der Zellen völlig schwinden, und wie ihr feinkörniger Inhalt nebst den Kernen scheinbar frei daliegt. Allein der Umstand, dass der noch sichtbare Zelleninhalt sich nicht zu einzelnen Theilchen isolirt, sondern beharrlich selbst beim sanften Druck auf das Deckglas dieselben Formen behält, macht die Annahme einer echten Lösung der Zellmembranen höchst verdächtig, und man überzeugt sich leicht durch Auswaschen des Präparats mit Wasser, dass die Zellmembranen ganz unbeschädigt blieben, indem die Contouren vollständig zu ihrer ursprünglichen Schärfe und Klarheit wieder zurückkehren, ja selbst nach tagelangem Liegen feiner Leberschnittchen in Galle, können alle Zellen derselben, wenn das Object unter Wasser beobachtet wird, noch sehr deutlich wahrgenommen werden.

Dies gilt für die Zellen der Leber aller darauf untersuchten Säugethiere und Vögel, merkwürdiger Weise aber wiederum nicht für den Frosch, wenigstens nicht im Frühjahr. Inwieweit daran die eigenthümliche Veränderung, welche mit der Leber dieses Thieres zu verschiedenen Jahreszeiten vorgeht, Theil hat, muss vorläufig unentschieden bleiben.

Im Februar, März und April konnte ich mich aber leicht überzeugen, dass die Leberzellen durch Galle wirklich gelöst werden. Liess ich nämlich Lösungen der gallensauren Salze oder Froschgalle zu einem Präparat der Froschleber zufliessen, so konnte sehr deutlich wahrgenommen werden, wie anfangs die Contouren der Zellen erblassten und dann plötzlich ihr Inhalt, welcher meist aus sehr viel Pigment und feinen farblosen Körnchen bestand, auseinanderstieben und dem Strome der Flüssigkeit folgte. Der Frosch macht also eine Ausnahme; seine Blutkörperchen werden durch Galle nicht gelöst, während seine Leberzellen das umgekehrte Verhalten zeigen. Vielleicht mag letzteres mit der von vielen Mikrographen hervorgehobenen Zartheit der Froschleberzellen, die sich schon in ihrem Verhalten zu Wasser zeigen soll, zusammenhängen. Dass die Membranen der Leberzellen sich aber wirklich in der Galle lösen und nicht bloss gesprengt werden, lehrte die Untersuchung des Objects mit Jod, wodurch keine Zellmembranfetzen sichtbar werden.

Dusch hat nun bereits den Versuch gemacht, seine Annahme, dass die Leberzellen sich in der Galle auflösen, für die Theorie der Lebersecretion zu verwerthen. Dies ist natürlich durch die Unrichtigkeit der Thatsache vereitelt. Nicht so ist es aber mit der Löslichkeit der Zellmembran der Blutkörperchen in dem Secrete der Leber. Es ist nicht der mindeste Grund vorhanden, dem lebenden Organismus die Fähigkeit zuzuschreiben, diesen Umstand im kreisenden Blute zu verhindern, und deswegen ist diese Thatsache von unzweifelhafter Wichtigkeit für die in der Leber stattfindenden Processe. Ich will wenig Gewicht darauf legen, dass das Blut der Hunde, welche bei den Injectionen von glycocholsaurem Natron zu Grunde gingen, meist ein rothes Serum abschied, da man weiss, wie schwierig es bei manchen Blutarten ist reines Serum zu erhalten. Immerhin war aber die rothe Farbe des Serums im Vergleiche zu dem scheinbar äusserst geringen Gehalt an Blutkörperchen, der mit dem Mikroskop beobachtet werden konnte, auffallend genug. Viel wichtiger scheint mir aber das Auftreten von Hämaturie für die Behauptung zu sein, dass die ins kreisende Blut gebrachten gallensauren Salze, ebenso wie ausserhalb des Körpers wirken, nämlich eine der Quantität des injicirten Salzes entsprechende Anzahl Blutkörperchen auch hier auflösen, und dass dadurch freies Hämatoglobulin in das Blutplasma gebracht werde, und hierin ist, wie ich glaube, der Grund zu suchen für das Auftreten des Gallenfarbstoffs im Harn nach Injectionen farbloser gallensaurer Salze, so nämlich, dass das freie nicht in den Blutkörperchen befindliche Hämatin als die Quelle des Gallenfarbstoffs anzusehen ist.

Leider ist es bisher noch nicht gelungen, aus dem Blutfarbstoff den Gallenfarbstoff darzustellen, wenn man nicht die Beobachtungen von Funke und Zenker dahin rechnen will, wonach aus dem krystallinischen Hämatoïdin durch Stehen unter Aether krystallisirtes Bilifulvin erhalten sein soll. Die ursprüngliche Coexistenz beider Körper scheint hier indessen zuvor nicht genug widerlegt zu sein, um in diesem Factum eine Stütze zu gewinnen für den genetischen Zusammenhang beider Körper, ganz abgesehen

davon, dass beide Körper nicht dem echten Blut- und Gallenfarbstoff, worauf es hier ankommt, gleichzustellen sind.

Da meine in dieser Richtung angestellten Versuche ebenfalls nicht zum gewünschten Resultat führten, so schien es mir zweckmässig auf indirectem Wege die Lösung dieses Problems zu wagen.

Was dem Chemiker bis jetzt nicht gelingt, nämlich die Trennung des Hämatins vom Gallenfarbstoff, — die grösste Schwierigkeit, welche der künstlichen Darstellung des letzteren sich entgegenstellt, da es meist darauf ankommen würde, ihn in dem angewendeten Hämatin aufzufinden — sehen wir im lebenden Thiere mit Leichtigkeit erfolgen. Wird ein gallensaures Salz in eine Vene injicirt, so sind bald darauf freier Blut- und Gallenfarbstoff im Blute vorhanden. In den meisten Fällen geht die grösste Menge des letzteren in den Harn allein über, und nur zuweilen folgt ihm dabei der Blutfarbstoff. In diesem Falle ist es aber möglich, beide Körper für sich zu erkennen, wie oben bereits beim Eintritt der Hämaturie gezeigt wurde.

Zunächst handelte es sich nun darum, nur die eine Bedingung möglich zu machen, nämlich freien nicht in Blutkörperchen eingesperrten Blutfarbstoff in das Blut zu bringen, was man durch Injectionen grösserer Mengen von Wasser oder ätzender und kohlensaurer Alkalien in die Venen erreichen kann. Beide Methoden schienen mir indessen verwerflich, da sie zu viele nicht übersehbare Umstände in das Experiment hineinbrachten und ich wählte daher ein drittes Verfahren, das in der Einführung einer bereits fertigen Lösung von Hämatoglobulin bestand, welche in folgender Weise zu allen Versuchen dargestellt wurde. Dem zu dem Experimente dienenden Hunde wurden 24 Stunden zuvor je nach seinem Körpergewicht 20—50 Grmm. Blut aus irgend einer Vene entzogen. Bis zum folgenden Morgen (der Aderlass wurde meist am Nachmittage vollzogen) hatten sich dann Blutkuchen und Serum hinlänglich von einander getrennt, so dass ersterer herausgehoben und durch vorsichtiges Abspülen mit Wasser möglichst vom anhängenden Serum befreit werden konnte. Das so rein erhaltene, alle Blutkörperchen enthaltene Gerinnsel wurde sodann mit dem 5—6-fachen Volum destillirten Wassers übergossen und sammt diesem

in eine Spritze mit weiter Oeffnung durch Aufziehen des Stempels eingesogen, was nach einigen Zügen sehr leicht vollständig gelang. Wurde dann durch Auf- und Abschieben des Spritzenstempels die Masse bald eingesogen bald wieder herausgespritzt, und dabei erst die gröbste und schliesslich die feinste Canüle aufgesetzt, so war es sehr leicht möglich, den Blutkuchen von 50 Grmm. Blut innerhalb 5 Minuten soweit zu zerkleinern, dass das Fibrin nur als eine feinflockige Wolke in der Flüssigkeit suspendirt erschien. Nachdem sich diese grösstentheils zu Boden gesetzt, wurde die Flüssigkeit dann möglichst vorsichtig abgegossen und filtrirt. Das Filtrat enthielt kaum noch einige unversehrte Blutkörperchen; es stellte also eine den Umständen nach ziemlich concentrirte Lösung von Hämatoglobulin dar, deren Darstellung meist so wenig Zeit erforderte, dass den Hunden allemal innerhalb 24 Stunden eine Blutentziehung und eine Injection gemacht werden konnte. Injicirte ich nun gesunden Hunden, deren Harn zuvor geprüft war, 15 Ccm. einer solchen vorher bis auf 32° C. erwärmten Lösung von Hämatoglobulin langsam in die Jugular- oder Cruralvene, was ohne den geringsten Schaden für die Thiere geschehen konnte, so wurde meistens am Morgen darauf ein ziemlich dunkelgefärbter Harn gelassen, welcher alkalisch reagirte und Eiweiss enthielt, und welcher in der oben beschriebenen Weise vorsichtig auf Salpetersäure gegossen farbige Ringe zeigte, die nicht selten von anderen unbefangenen Beobachtern für eine Gallenfarbstoffreaction genommen wurden. Die Farbenerscheinungen waren aber jedenfalls nicht so klar, dass sie zu der Behauptung, dass wirklich Gallenfarbstoff im Harn nach Injectionen von Hämatoglobulin auftrete, hätten berechtigen können, obwohl dies nicht als unmöglich damit bezeichnet werden soll. Der Grund, weshalb mir diese Reactionen immer zweifelhaft schienen, lag in der Maskirung der Farben durch das gleichzeitig entstehende Coagulum, welches von dem Eiweissgehalt des Harns herrührte, ein Umstand, der um so mehr zur Vorsicht auffordern musste, da es bekannt ist, dass Eiweisscoagula aus thierischen Flüssigkeiten, zumal aus solchen, welche Abkömmlinge des Blutfarbstoffs enthalten, mit Salpetersäure allerlei bunte Farben zeigen. Obgleich man darin freilich vielfach den Beweis für die Anwesenheit des Gallenfarbstoffs

hat finden wollen, und Heller sogar den Vorschlag gemacht hat, sich des Eiweisses als Substrat für das Farbenspiel zu bedienen, so glaube ich doch denjenigen, welche aus diesen Angaben die Ueberzeugung gewinnen sollten, dass der in Rede stehende Harn Gallenfarbstoff enthalten habe, aus den angegebenen Gründen die allergrösste Skepsis entgegenhalten zu dürfen.

Wurde das Eiweiss in solchem Harn durch Kochen und Zusatz von Essigsäure coagulirt, so konnte in dem vom Coagulum ablaufenden Filtrat leider gar kein Gallenfarbstoff mehr nachgewiesen werden, was aber nicht absolut gegen seine Existenz spricht, da sehr geringe Mengen allerdings bei der Coagulation im Eiweiss stecken bleiben können. Ganz verwerflich wird es also nicht sein, daraus die Wahrscheinlichkeit abzuleiten, dass der Gallenfarbstoff aus freiem im Serum enthaltenen Hämatoglobulin auch unter übrigens ganz normalen Verhältnissen entstehe. Dass die Gallensäuren ausserdem bei diesem Processe aber nicht ohne Einfluss sind, soll damit keineswegs geleugnet werden, vielmehr werden die folgenden Versuche den sprechendsten Beweis dafür liefern.

Einem Hunde, welcher bisher nur eine Injection von Hämatoglobulin durchgemacht, wurden 15 Ccm. einer solchen Lösung mit einem Zusatze von nur 0,5 Ccm. einer 4procentigen Lösung von glycocholsaurem Natron in die linke Jugularvene injicirt. Am Nachmittage des folgenden Tages entleerte das Thier 200 Ccm. eines sehr dunkel gefärbten Harns, welcher auffallender Weise sauer reagirte, kein Eiweiss enthielt und mit Salpetersäure die prachtvollste Gallenfarbestoffreaction gab. Der Versuch wurde noch zweimal an demselben Hunde wiederholt, mit dem Erfolge, dass in einem Falle alkalisch, im anderen neutral reagirender Harn erhalten wurde. In beiden Versuchen wurde aber Eiweiss und dieselbe nicht unbeträchtliche Menge Gallenfarbestoff erhalten.

Unter diesen Umständen erweist es sich also, dass wenn eine so geringe Quantität, nämlich 0,02 Grmm. festes glycocholsaures Natron neben freiem Hämatin ins Blut gelangen, völlig icterisch aussehender, Gallenfarbstoff enthaltender Harn entleert wird. Es würde sich hier also zunächst darum handeln zu erfahren, was eine ebenso kleine Quantität glycocholsaures Natron ohne freies Hämatin bewirkt, eine Frage, welche leider nicht direct gelöst werden kann, da es unmöglich ist, das Auflösen der Blutkörperchen bei Injectionen gallensaurer Salze zu vermeiden, wodurch wie wir

sahen, immer freies Hämatin ins Serum gebracht wird. Sehen wir indessen, was der Versuch lehrt.

Da eine so kleine Menge wie 0,5 Ccm. einer Flüssigkeit nicht gut in die Venen eines Thieres injicirt werden kann und eine dazu hinreichende Quantität Wasser nicht hinzugefügt werden konnte, ohne dass dadurch eine bedeutende Zahl von Blutkörperchen zum Platzen gebracht wurde, so musste folgender Weg eingeschlagen werden.

Dem zu dem Experimente dienenden mittelgrossen Hunde wurden circa 50 Grmm. Blut aus der Vena jugularis dextra entzogen, durch Schlagen und nachheriges Durchgiessen durch Leinwand sofort das Fibrin daraus entfernt und nun 15 Ccm. davon mit 0,5 Ccm. der 4procentigen glycocholsauren Natronlösung vermischt, wobei man an der Stelle, wo die Salzlösung einfloss, einen dunkler rothgefärbten Theil entstehen sah, der sich aber sehr bald wieder verlor. Nach dem Umschütteln lehrte der Augenschein und ein Blick durch das Mikroskop, dass nur ein sehr geringer Theil der Blutkörperchen aufgelöst sein konnte, da das Sehfeld überall dicht gedrängt von ihnen erfüllt war. Die 15 Ccm. des so zubereiteten Blutes wurden nun in denselben Hund dadurch wieder zurückgebracht, dass sie in die linke Jugularvene wieder eingespritzt wurden. Zwischen dem Aderlass und der Injection war kaum eine Stunde verflossen. Am folgenden Morgen liess das Thier einen ganz hellgelb gefärbten neutral reagirenden Harn, der kein Eiweiss enthielt, und bei der Behandlung mit Salpetersäure nur eine Spur von Gallenfarbestoff erkennen liess. Mehrere Male habe ich diesen Versuch wiederholt und immer durchaus denselben Erfolg dabei beobachtet.

Obgleich es uns also wegen des Lösungsvermögens der Gallensäuren für Blutkörperchen nicht möglich war, zwei Versuche einander gegenüber zu stellen, wovon der eine das Auftreten, der andere das Ausbleiben des Gallenfarbstoffs im Harn zur Folge hatte, so ist doch durch die enorme Differenz in der Menge desselben nach den eben beschriebenen Experimenten, wo in dem einen Falle eine sehr kleine Menge der Gallensäure mit viel freiem Hämatin, in dem andern dieselbe Menge der ersteren mit äusserst wenig freiem Blutfarbstoff in die Gefässe eingeführt wurde, wie mir scheint, hinlänglich bewiesen, dass der Blutfarbstoff hierbei in Gallenfarbstoff umgewandelt wird und dass den Gallensäuren ein bis jetzt allerdings noch unerklärbarer Einfluss darauf zugeschrieben werden müsse.

Es wäre nicht viel damit gewonnen, wenn man das letztere durch Contact oder katalytische Wirkungen zu erklären versuchte,

und ich muss mich daher begnügen, schliesslich noch ein Mal hervorzuheben, dass hier zweierlei sehr wohl zu unterscheiden bleibt. Zunächst wird bei Einspritzung grösserer Mengen gallensaurer Salze, wie in den Versuchen von Frerichs und den meinigen, eine grosse Zahl von Blutkörperchen ihrer Hüllen beraubt, also freies Hämatoglobulin in das Blutplasma gebracht. Das ist die erste Veranlassung zur Entstehung von Gallenfarbstoff, und hierauf wirkt die Injectionsmasse in einer vorerst noch unbekannten Weise, ohne aber selbst eine Veränderung zu erleiden, wie ihr unzersetztes Uebergehen in den Harn beweist.

Der Nachweis, dass die Lösung der Blutkörperchen durch gallensaure Salze auch im lebenden Thiere stattfindet und die Bildung des Gallenfarbstoffs aus dem Blutfarbstoff sind ohne Zweifel auch für die Theorie der Lebersecretion im Allgemeinen nicht ohne Interesse. Jedenfalls wird es gerechtfertigt sein, darin eine neue Stütze für die Ansicht zu finden, dass ein nicht unerheblicher Theil der Blutkörperchen in der Leber zu Grunde geht, wobei man dann annehmen könnte, dass der in der Galle befindliche Farbstoff das Umwandlungsproduct des in diesem Theile der Blutkörperchen enthalten gewesenen Hämatins darstelle. Mit Rücksicht hierauf habe ich einige Versuche angestellt, um zu sehen, ob es in den verschiedenen Gefässen Blutkörperchen gebe, welche mehr oder minder den Einwirkungen der Galle zu widerstehen vermöchten. Zu dem Ende wurden gleich nach dem Tode Stücke der Gefässe mittelst kleiner Serres-fines abgeklemmt, die zwischen zwei Abschnürungen befindliche Strecke äusserlich mit einem Schwamme gereinigt, angestochen und ein Blutstropfen daraus mit den bereits beschriebenen Cautelen in einen Tropfen Galle desselben Thieres (Hund oder Kaninchen) oder einer Lösung von glycocholsaurem Natron fliessen gelassen. Indessen zeigten sich bei der Beobachtung unter dem Mikroskop keine Verschiedenheiten, weder bei dem Blut der Pfortader und Lebervenen, noch bei dem der Arterien und der übrigen Venen (Ven. cava inf., sup. und Ven. ren.). Ueberall wurden die Blutkörperchen in gleicher Weise gelöst.

Bevor ich jetzt zur Chemie der Lebersecretion beim künstlichen Icterus übergehe, sei es mir erlaubt, Einiges über die wesentlichen Excrete des Hundes anzuführen, nämlich über die Excremente und den Harn, und zwar deswegen, weil beide das wesentlichste Mittel abgeben, um über die Ursachen und die Existenz des Icterus zu entscheiden.

Die Excremente des Hundes stellen meist eine dunkel gefärbte, erst beim Liegen an der Luft und dem Lichte heller werdende, meist feste, nach flüchtigen Säuren riechende Masse dar. Da es hier auf die Bestandtheile der Galle und ihrer Derivate vorzugsweise ankam, so wurde folgendes Verfahren bei der Untersuchung eingeschlagen.

Die Fäces eines mit Kartoffeln und Fett gefütterten Hundes wurden zerrieben, unter der Luftpumpe völlig ausgetrocknet, hierauf mit überschüssigem starken Alkohol in der Wärme vollständig extrahirt und nach dem Erkalten filtrirt. Nimmt man hinreichend grosse Mengen Alkohol, so lässt sich letzteres sehr leicht bewerkstelligen. Der auf dem Filter bleibende ungelöste Theil wurde wiederholt mit starkem Alkohol ausgewaschen, sodann mit heissem Wasser extrahirt, und der jetzt ungelöst gebliebene graue, krümlige Rückstand, nachdem er vollständig getrocknet, mehrere Stunden mit einer alkoholischen Kalilösung unter Ersetzung des verdampfenden Alkohols gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Flüssigkeit filtrirt, vom Filtrat der Alkohol verdunsten gelassen und die so erhaltene harte, gelbe Masse in wenig warmem Wasser gelöst. Diese Lösung gab jedesmal mit Zucker und Schwefelsäure eine prächtige Pettenkofer'sche Reaction, welcher stets die characteristische Abscheidung der harzigen Choloïdinsäure vorausging.

Hierdurch ist also die schon von Frerichs u. A. angegebene Existenz des Dyslysins in den Excrementen bestätigt, da ein andrer in Alkohol und Wasser unlöslicher Körper, aus dem sich Choloïdinsäure gewinnen lässt, nicht bekannt ist.

Der in Alkohol gelöste Theil der Fäces musste nun alle übrigen Derivate der Gallensäuren neben den unverdauten Fetten enthalten. Um zunächst die Anwesenheit von Choloïdinsäure darin darzuthun, wurde der Alkohol verdampft und die zurückbleibenden

braunen Körper mit grösseren Mengen Aether ausgezogen, wodurch wenigstens die Fette vollständig entfernt werden konnten. Der im Aether unlösliche Theil musste die von den Fetten getrennte Choloïdinsäure enthalten. Er wurde daher in warmem, absolutem Alkohol gelöst, mit Thierkohle entfärbt und nach dem Filtriren und Abdunsten des Alkohols mit sehr wenig Natron und etwas Wasser erwärmt. Beim Kochen schäumte die Masse sehr stark unter Verbreitung des namentlich bei der Choloïdinsäure immer sehr auffallenden Geruchs nach Galle. Nach dem Erkalten ergab die Reaction mit Zucker und SO^3, dass sehr viel Choloïdinsäure vorhanden war.

Der von der Choloïdinsäure abgegossene Aether wurde jetzt ebenfalls verdunstet und der Rückstand, welcher sehr viel Fett enthielt, mit einem grossen Ueberschuss von Wasser erwärmt. Nachdem die hierdurch entstandene Emulsion häufig umgeschüttelt und dann mehrere Tage ruhig gestanden, hatte sie sich in zwei Schichten getrennt, wovon die untere klare wässrige Lösung mittelst einer Pipette sehr gut aufgesogen werden konnte. Wurde diese Flüssigkeit durch ein nasses Filter gegeben und nachdem sie etwas durch Eindampfen concentrirt mit Zucker und Schwefelsäure behandelt, so entstand in allen Fällen eine so deutliche violette Farbe, dass mit Recht auf die Anwesenheit der Cholalsäure geschlossen werden konnte. Obgleich ich nachträglich fand, dass Lehmann dies bereits ebenfalls beobachtete, so glaube ich hierauf doch noch besonderes Gewicht legen zu müssen, da ich (freilich bei Anwendung sehr grosser Mengen von Fäces) immer dasselbe Resultat erhielt, und da mir die Quantität der erhaltenen Säure immer ausserordentlich gross erschien. Genauerer Angaben darüber wird man sich allerdings so lange enthalten müssen, bis wir eine genügende Methode besitzen, die Gallensäuren quantitativ zu bestimmen. Indessen scheint mir die Annahme gar nicht von der Hand gewiesen werden zu können, dass von den Säuren der Galle fast nichts wieder im Darm resorbirt werde, was um so wahrscheinlicher erscheinen muss, seit der unveränderte Uebergang der Gallensäuren aus dem Blute in den Harn erwiesen wurde und da, weil dies auch für die Cholalsäure und Choloïdinsäure gilt,

kein Grund abzusehen ist, weshalb der normale Harn keine Gallensäuren enthalten soll, falls diese wieder resorbirt und durch den Körper verbreitet werden. Man hat sich bei der Annahme, dass die Bestandtheile der Galle zum grössten Theile wieder der Resorption anheimfielen, namentlich auf die Angaben von Bidder und Schmidt gestützt, wonach der Schwefelgeruch der Excremente bei weitem nicht dem der in der entsprechenden Zeit abgesonderten Galle gleichkomme. Daraus folgt aber noch nicht, dass Gallensäuren resorbirt werden, da der Schwefel in der Galle allein dem Taurin zukommt und es recht wohl möglich ist, dass die Glyco- und Taurocholsäure nach ihrer gar nicht zu bezweifelnden Spaltung nur die Paarlinge als leicht lösliche Körper dem allgemeinen Blutkreislauf wieder zurückgeben. Die Resorption des abgespaltenen cholalsauren Natrons muss aber in der Schwerlöslichkeit dieses Salzes ein grosses Hinderniss erfahren, was um so einleuchtender wird, wenn man bedenkt, dass die Entstehung von Choloïdinsäure und Dyslysin auf ein längeres Verweilen desselben im Darm hindeutet.

Soviel über die Excremente des Hundes; über den Harn habe ich nur noch hinzuzufügen, dass es selbst in 5 Litres desselben nicht gelungen Gallensäuren mit Hülfe der Hoppe'schen Methode aufzufinden. Ebensowenig konnten in derselben Menge nach Liebig's oder Lehmann's Methode Spuren von Hippur- oder Benzoësäure nachgewiesen werden.

Noch ehe ich im Stande war, künstlichen Icterus bei den Hunden hervorzubringen, hatte ich das Glück, von den Herren Dr. Fox und Scott häufig icterischen Hundeharn zu erhalten. Derselbe stammte von Hunden mit Gallenblasenfisteln, bei welchen kein genügender Abfluss der Galle erzielt werden konnte. Da die Auffangung des Harns nur gelegentlich, nicht mit Hülfe eines Behälters bewerkstelligt werden konnte, sondern durch Unterhalten eines Glases während des Urinirens geschah, so kann also jeder Verdacht, dass die aus der Fistel fliessende Galle denselben verunreinigt, und dadurch Irrthümer herbeigeführt habe, vollkommen zurückgewiesen werden.

Dieser Harn nun war meist sehr stark icterisch gefärbt, rea-

girte fast immer auf beide Lackmuspapiere und enthielt nur bisweilen Spuren von Eiweiss. Bei der weiteren Untersuchung begegnete es mir hier zum ersten Male, dass Gallenfarbstoff ohne Gallensäuren aufgefunden wurde, in den allermeisten Fällen aber waren beide Körper neben einander vorhanden, wenngleich von den letzteren nur Spuren mittelst der Hoppe'schen Methode erhalten werden konnten. In den Fällen wo nur der Gallenfarbstoff allein durch die Nieren trat, floss meist viel Galle aus der Fistel aus, welche selbstverständlich auch Gallensäuren in gehöriger Menge enthielt, und die Thiere sahen dabei nicht besonders icterisch aus, indem an der Conjunctiva und den weniger behaarten Körpertheilen nur eine schwach gelbliche Färbung beobachtet werden konnte. Handelt es sich darum, eine Erklärung für das alleinige Uebergehen des Farbstoffs in den Harn unter diesen Umständen zu finden, so wird man berücksichtigen müssen, dass die Bildung des Gallenfarbstoffs in der Leber wahrscheinlich an Stellen geschieht, welche den Blutgefässen näher liegen als die, wo die Gallensäuren bereitet werden, falls die Annahme sich bewähren sollte, dass aller Gallenfarbstoff direct aus dem Blutroth hervorgehe. Auf diese Weise würde sich die frühere Annahme, wonach der Farbstoff überhaupt leichter als die Säuren der Galle resorbirt werde, beseitigen lassen, indem es so sehr leicht sein würde, das ausschliessliche Uebergehen des Farbstoffs in den Blutkreislauf einfach darauf zurückzuführen, dass bei einem nur verzögerten, nicht gänzlich verhinderten Abfluss der Galle vorzugsweise die den Gallengängen zunächst liegenden Körper (die gallensauren Salze) aus der Leber entfernt werden, während ein kleiner Theil der den Blutgefässen näheren Gallenbestandtheile (hier der Gallenfarbstoff) dem den Strom der Galle an Geschwindigkeit überwiegenden Blutstrome folgt. Mag sich diese Erklärung nun bestätigen oder nicht, so wird doch schliesslich das Factum beachtenswerth bleiben, dass bei einem nur durch unvollständigen Abfluss der Galle entstandenen Icterus, im Harn Gallenfarbstoff ohne Gallensäuren vorkommen kann. Ueber die Häufigkeit dieser Erscheinung lässt sich indessen vorläufig noch nichts bestimmen, da alle früheren Angaben über die Abwesenheit der Gallensäuren im Harn Icterischer mit grosser Vorsicht aufge-

nommen werden müssen, weil nur mit Hülfe der Hoppe'schen Methode ein sicheres Resultat in dieser Beziehung erwartet werden kann.

Nachdem uns nun die Chemie gelehrt, dass der Icterus, je nach den Ursachen seiner Entstehung sehr verschiedene Folgen für den Gesammtorganismus haben kann, musste es um so wünschenswerther sein, Beobachtungen anzustellen über die Folgen eines dauernden und vollkommenen Verschlusses des Ductus choledochus.

Zu dem Ende öffnete ich am 26. April, Mittags 12 Uhr, einem mittelgrossen kräftigen Hunde die Bauchhöhle. Der Schnitt geschah 1 Zoll vom unteren Ende des Processus xiphoïdeus entfernt und erstreckte sich in der Linea alba etwa 2 Zoll nach abwärts. Durch diese Wunde konnte mit Leichtigkeit das Duodenum hervorgezogen werden, so dass die Auffindung des Ductus choledochus gar keine Schwierigkeiten hatte, da derselbe bei Hunden dicht an dem graden, medianen Rande des Pancreas verläuft, so dass man sich durch Letzteren immer sehr gut leiten lassen kann. Mittelst eines Unterbindungshakens wurde der Gang dicht am Duodenum fest unterbunden, und eine eben solche Ligatur etwa ½ Zoll höher, dicht unter der Einmündung des ersten Ductus hepaticus angelegt, das Stück zwischen beiden Ligaturen mit der Scheere herausgeschnitten und gleich darauf die Bauchwunde vernäht. Da die ganze Operation kaum 5 Minuten gedauert und kein Tropfen Blutes dabei vergossen wurde, so erholte sich das Thier nach dem Aufhören des Aetherrausches sehr rasch wieder, ohne merkliche Zeichen des Unbehagens von sich zu geben. Die Wunde selbst bedurfte gar keiner weiteren Behandlung, da der Hund sie durch Lecken fortwährend rein erhielt. Sehr bald konnten auch die Nähte wieder entfernt werden, denn die Heilung erfolgte in erstaunlich kurzer Zeit, und da auch später gar keine Symptome von Peritonitis sich einstellten, so kann der Versuch als ein ausserordentlich gelungener betrachtet werden.

Am 27. April, Nachmittags, entleerte der Hund eine Quantität Harn, welche leider verloren ging. Um aber trotzdem Aufschluss zu erlangen über die Verbreitung der Galle in dem Körper des Thieres, wurden ihm circa 35 Grmm. Blut aus der Vena cruralis des rechten Beines entzogen. Das Blut lief dabei leider so ungleichmässig, dass die Trennung von Serum und Blutkuchen dadurch vereitelt wurde, so dass also über die Anwesenheit des Gallenfarbestoffes darin nichts Zuverlässiges ausgesagt werden kann. Das ganze Blut wurde daher zur Prüfung auf Gallensäuren verwandt. Zu dem Ende wurde es auf dem Wasserbade bei sehr geringer Wärme eingetrocknet, die letzte Spur von Wasser mittelst der Luftpumpe entfernt und die bröcklige Masse zu Pulver zerrieben. Das so erhaltene, vollkommen trockene Blut wurde hierauf mit einem grossen Ueberschuss absoluten Alkohols bis zur Erschöpfung extrahirt, der Alkohol filtrirt, abgedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und die wässrige Lösung durch Kochen mit einem Tropfen

Essigsäure und Abfiltriren von dem dadurch entstandenen Coagulum vollständig von jeder Spur des im Alkohol nicht unlöslichen Natronalbuminats befreit. Hierauf wurde von Neuem eingedampft, der Rückstand wieder in absolutem Alkohol gelöst, der Alkohol verjagt, sehr wenig Wasser hinzugefügt und filtrirt. In dem Filtrate, welches also weder Fette noch Albuminate enthalten konnte, brachten Zucker und SO^3 die schönste violette Farbe hervor.

Es ergiebt sich also aus diesem Versuche, dass das Blut eines Hundes 24 Stunden nach der Verschliessung des Ductus choledochus bereits Gallensäuren enthält.

Am 29. April begann das Thier grauweisse, lettige Fäces von sehr harter Beschaffenheit zu entleeren, während der an diesem Tage gelassene Harn (400 Ccm.) sehr stark gefärbt war und mit Salpetersäure unzweideutige Gallenfarbstoffreactionen erkennen liess. Beide Lakmuspapiere wurden beim Eintauchen darin verändert, und nach der Methode von Hoppe wurde eine reichliche Menge von Choloïdinsäure daraus erhalten. Am Nachmittage desselben Tages wurden noch 300 Ccm. weniger stark gefärbten Harns von schwach alkalischer Reaction entleert. Da sich eine sehr starke Schleimwolke darin befand, so wurde er filtrirt, und jetzt erst auf Gallenfarbstoff und Gallensäuren untersucht. Beide wurden nachgewiesen. Am Abend desselben Tages erhält der Hund mittelst der Schlundsonde 1 Grmm. neutrales benzoësaures Natron mit 300 Ccm. Wasser, worauf am 30. April, Morgens 9 Uhr, 260 Ccm. Harn von stark icterischem Aussehen, der auf beide Lackmuspapiere reagirte, keine kohlensauren Salze und kein Eiweiss enthielt, gelassen wurden. Direct mit Zucker und SO^3 behandelt, wurde eine sehr schöne Pettenkofer'sche Reaction damit erhalten, so dass auf den Gehalt an Gallensäuren wohl geschlossen werden konnte. Nach der bereits erörterten Weise auf Hippursäure untersucht, gelang es nur Benzoësäure darin nachzuweisen, welche sich beim Glühen mit Natronkalk als vollkommen unvermengt mit einer stickstoffhaltigen Säure erwies. Am folgenden Tage, den 1. Mai, liess der Hund wieder Harn von ganz derselben Beschaffenheit, der aber nur zur Untersuchung auf Gallensäuren verwendet wurde. Neben dem Gallenfarbstoff wurden sie in reichlicher Menge darin aufgefunden.

Am 3. Mai werden 500 Ccm. ebenso beschaffenen Harns, der gleichfalls direct durch die Pettenkofer'sche Probe seinen Gehalt an Gallensäuren zu erkennen gab, auf dem Wasserbade zur Trockne abgedampft und mit gewöhnlichem 80° starkem Alkohol extrahirt. Der Auszug wird mit Thierkohle entfärbt, nach dem Filtriren zur Trockne verdunstet, die zurückbleibende Masse unter der Luftpumpe völlig ausgetrocknet, zerrieben und in absolutem Alkohol gelöst. Die nach dem Filtriren klare Lösung wird mit einem grossen Ueberschusse von Aether milchig und setzt nach längerem Stehen am Boden und den Wänden des Glases einzelne Kochsalzkrystalle und braune syrupöse Massen ab, von denen der zugesetzte Aether klar abgegossen werden konnte. Die zurückbleibenden Massen wurden hierauf in wenig Wasser gelöst, durch Thierkohle entfärbt, und zwar mit der Vorsicht, dass die Kohle noch zweimal mit Wasser ausgekocht, und dieses Waschwasser nach dem

Filtriren der Lösung hinzugefügt wurde, — und die wässrige Lösung nach der Concentration durch Eindampfen mit Zucker und SO^3 versetzt. In keinem Falle entstanden hierdurch irgend welche violette Flüssigkeiten, was bereits einen Fingerzeig für die Abwesenheit der gepaarten Gallensäuren in diesem Harne geben musste. Um darüber aber volle Sicherheit zu erlangen, wurde der abgegossene Alkoholäther, der wegen seines Alkoholgehalts immer noch Spuren gepaarter Gallensäuren enthalten konnte, vollständig verdampft und die zurückbleibende trockene Krystallmasse nochmals mit Aether extrahirt. Was jetzt zurückblieb, bestand fast nur aus Harnstoff und anderen Materien, die aber niemals mit Zucker und SO^3 violette Flüssigkeiten lieferten. Wurde aber jetzt der Aether verdampft und der hier bleibende Rückstand mit Wasser geschüttelt, so war es leicht, in der filtrirten wässrigen Lösung die prächtigste Pettenkofer'sche Reaction zu erhalten. Der hier vorliegende Körper konnte also nur Cholalsäure sein. Alles, was in dem Aether gelöst gewesen, wurde daher mit heissem Wasser behandelt und filtrirt. In dem Filtrat schieden sich beim Erkalten bald gelbliche, harzige Flocken aus, welche die Reactionen der Gallensäuren gaben und beim Glühen mit Natronkalk kein Ammoniak entwickelten.

Der Harn enthielt also ohne Zweifel keine gepaarten Gallensäuren, sondern nur die ungepaarte stickstofffreie Cholalsäure.

In dem Befinden des Hundes trat jetzt eine Aenderung ein; er wurde bald matt und träge und erbrach sich nicht selten, wenn er aus seinem Kasten ins Freie geführt wurde. Der Harn behielt indessen im Ganzen dieselben Eigenschaften, zumal was den Gehalt an Farbstoff und Gallensäuren betrifft. Letztere mussten in sehr bedeutender Menge darin enthalten sein, da jede Probe des Harns mit Zucker und SO^3 sogleich sehr schön violett wurde, ohne dass Eiweiss vorhanden war. Indessen wurde doch noch bis zum 7. Mai der grösseren Sicherheit wegen das Hoppe'sche Verfahren beibehalten und hierdurch die so leicht gewonnene Ueberzeugung von dem Gehalte des Harns an Gallensäure in allen Fällen noch besonders bestätigt.

Vom 7. Mai an veränderte sich nämlich die Beschaffenheit des Harns in einer höchst merkwürdigen Weise. Von Zeit zu Zeit enthielt er Spuren von Eiweiss, während der Gehalt an Gallenfarbstoff fortwährend abnahm und zwar so, dass der Harn zuletzt ganz blassgelb aussah. Trotzdem aber war durch Salpetersäure immer noch eine Spur von Gallenfarbstoff darin zu entdecken. Die Gallensäuren dagegen schienen in unverminderter Menge durch die Nieren ausgeschieden zu werden, da nach der Entfernung des Albumins fortwährend die schönsten Gallenreactionen mit Zucker und SO^3 erhalten werden konnten. Drei Tage hintereinander wurde das Verschwinden des Gallenfarbstoffs bis auf ein Minimum beobachtet, und als hierdurch das Ausbleiben der Farbstoffbildung höchst wahrscheinlich gemacht war, schien mir ein günstiger Moment gekommen zu sein, um einen entscheidenden Versuch über die Entstehung desselben anzustellen. Ich injicirte nämlich dem Hunde 15 Ccm. einer auf die oben angegebene Weise aus dem Blute

eines anderen gesunden Hundes bereiteten Hämatoglobulinlösung in die rechte Jugularvene. Der Erfolg war, dass am anderen Morgen ein ansehnlich icterisch gefärbter Harn entleert wurde, in welchem neben Eiweiss und den Gallensäuren der Gallenfarbstoff durch ein sehr deutliches Farbenspiel mittelst Salpetersäure gefunden wurde. Am Tage darauf enthielt der Harn aber wieder so wenig Farbestoff, dass es schwer war, mit Salpetersäure einige schwache Farbenringe zu erhalten. Bei alledem aber blieben die Gallensäuren nicht aus. Die Injectionen von Hämatoglobulin wurden sodann an den folgenden beiden Tagen noch zweimal bei demselben Hunde an einer Jugular- und einer Cruralvene wiederholt, und zwar mit demselben Resultat, dass der Gallenfarbstoffgehalt des Harns von einem gerade noch bemerkbaren Minimum bis zu einer relativ bedeutenden Höhe stieg.

Merkwürdiger Weise wurde der Hund während der ganzen Zeit, wo das Aussehen der Excremente die Undurchgängigkeit des Ductus choledochus unzweifelhaft machte, durchaus nicht icterisch im wörtlichen Sinne. Die Conjunctiva blieb ungefärbt wie der ganze übrige Körper und nur der Harn zeigte durch den Gallenfarbstoff und die Gallensäuren den wahren icterischen Zustand an. Aber auch hier sahen wir den Farbstoff schliesslich fast verschwinden, während die Cholalsäure immer noch in unveränderter Menge aus dem Körper austrat. Weitere Versuche, welche ich beabsichtigte, um das merkwürdige Aufhören der Farbestoffbildung zu erklären, mussten leider unterbleiben, da die plötzlich eintretende Durchgängigkeit des unterbundenen Gallenganges das Thier wieder auf den fast normalen Zustand zurückbrachte, was an der so plötzlichen Entleerung stark gefärbter Excremente und dem gleichzeitigen Verschwinden der Gallensäuren aus dem Harn erkannt wurde. Dies geschah am 18. Mai. Die Störung in der Gallenabsonderung hatte also 22 Tage gedauert. Der Hund wurde jetzt durch einen Stich in das verlängerte Mark getödtet. Bei der sogleich angestellten Section ergab sich in der Brusthöhle nichts Bemerkenswerthes. Die Bauchwunde war so gut verheilt, dass ihre Grenzen kaum mehr bestimmt werden konnten. In der Bauchhöhle zeigten sich durchaus keine Zeichen einer irgend ausgebreiteten Peritonitis. Das Duodenum und die Leber waren durch lose Adhäsionen eng verbunden, und insgesammt an die vordere Bauchwand angeheftet. Indessen gelang es dennoch sehr leicht, die Theile von einander zu trennen. Die Leber war von ausserordentlich hellem Aussehen, an den Wänden, namentlich des rechten Lappens mit mehreren circumscripten weissen Flecken besetzt, welche sich als Gruppen von Leberzellen erwiesen, in denen Fett in ausserordentlich feiner Vertheilung enthalten war. Dünne Schnittchen, aus den übrigen Theilen der Leber genommen, zeigten durchaus keine abnormen Leberzellen, und es war nur auffallend, dass keine einzige Zelle mit Pigment-Ablagerungen gefunden werden konnte. Die Gallenblase war mässig gefüllt. Sie wurde an der Spitze aufgeschnitten und eine hellbraune feste und harte Brocken enthaltende Galle daraus entleert. Beim weiteren Oeffnen der Blase zeigten sich ihre Wandungen bis an das untere Ende hinab mit derselben harten Masse krustenartig belegt. Dieselbe bestand aus hellgelben, kugelig und garbenartig aggregirten feinen Krystallnadeln, welche unlöslich in Wasser und Alkohol waren und ohne erheblichen Rückstand auf dem Platinblech verbrannten. Ich muss

mich jedoch jeder weiteren Vermuthung über die Natur dieses Körpers enthalten, da es nicht zu rechtfertigen sein würde, aus der blossen Krystallform ein Urtheil über die Zusammensetzung eines Körpers zu fällen. Zwischen diesen Krystallen befand sich eine unerhebliche Menge amorphen schwarzen Pigments, das nur hie und da so dicht lag, um mit unbewaffnetem Auge erkannt werden zu können.

Nachdem die Gallenblase ihres Inhaltes entleert, wurde eine Sonde eingeschoben, um den neugebildeten Ductus choledochus aufzusuchen. Es zeigte sich dabei, dass der Ductus cysticus mit einem äusserst feinen Lumen in den unter spitzem Winkel mit ihm zusammentreffenden Ductus hepaticus des linken Leberlappens mündete. Dieser war gleich allen übrigen Gallengängen bedeutend erweitert und schien an derselben Stelle, wo sich der ursprüngliche Ductus choledochus befand, in das Duodenum zu münden. Die Letzterem zunächst liegende Ligatur stak quer durch die Wand des neugebildeten Gallenganges, während die weiter nach oben angebrachte frei neben demselben vorgefunden wurde. Die Gallengänge waren sämmtlich, mit Ausnahme des neugebildeten im Innern mit den erwähnten Concrementen bekleidet, was sich selbst bis in die mikroskopisch kleinsten Verästelungen derselben verfolgen liess. Hin und wieder fanden sich auch hier die schwarzen, amorphen Pigmentmassen, obgleich in den Leberzellen auch nicht eine Spur von Pigment enthalten war.

Darm und Magen waren gesund. Die Nieren zeigten eine leicht fettige Veränderung ihrer Epithelien. Im Uebrigen konnte auch an den inneren Theilen des Hundes keine icterische Färbung bemerkt werden. Sehnen und Knorpel waren vollkommen weiss.

Diesem Versuche eines künstlichen Icterus habe ich noch einen zweiten hinzuzufügen, welcher eine vollkommene Bestätigung der im ersten erhaltenen Resultate lieferte; obgleich der dazu verwendete Hund sich leider nicht so gut bewährte, da er dem unmittelbaren Eingriffe rascher erlag und dadurch der Untersuchung ein unwillkommenes Ende setzte.

Die Unterbindung des Gallenganges geschah in derselben Weise, wie bei dem vorigen Hunde, und zwar in eben so kurzer Zeit und anfänglich mit demselben günstigen Erfolge für das Thier; Harn und Excremente waren ebenfalls zuvor untersucht. Ersterer verhielt sich durchaus normal und enthielt, wie sich voraussehen liess, keine Gallensäuren, wogegen in den Fäces Dyslysin, Choloïdinsäure und Cholalsäure aufgefunden wurden.

Nachdem am 18. Mai, Nachmittags 4 Uhr, die Unterbindung des Ductus choledochus bewerkstelligt worden, machte sich die Veränderung des Harns schon nach 20 Stunden sehr deutlich bemerkbar, da das Thier am 19., Mittags 12 Uhr, 65 Ccm. sehr stark icterisch gefärbten Harns entleerte. Derselbe gab mittelst der viel erwähnten Methoden die Reactionen des Gallenfarbstoffes und der Gallensäuren. Da es mir zunächst darauf ankam zu unterscheiden, welcher von den die Pettenkofer'sche Reaction gebenden Körpern darin enthalten war, so wurde der am

21. Mai in etwas grösserer Menge gelassene Harn in der schon näher beschriebenen Weise (durch Fällen des Alkoholauszuges mit Aether und Prüfung der im Alkohol oder dem Aether gelösten Körper) auf gepaarte oder ungepaarte Gallensäuren untersucht. Das Resultat war ganz wie bei dem vorigen Hunde. Der Harn enthielt keine Spur einer gepaarten Gallensäure, sondern nur Cholalsäure, welche durch ihre Löslichkeit in Aether und den Mangel des Stickstoffs erkannt wurde. Ob freies Taurin daneben vorhanden, konnte durch die Untersuchung nicht dargethan werden.

Am 21., Nachmittags 3 Uhr, erhielt der Hund hierauf 1 Grmm. benzoësaures Natron mit 200 Ccm. Wasser. Der bis zum 22. Nachmittags gelassene Harn wird nach der Methode von Lehmann auf Hippur- oder Benzoësäure untersucht. Die dabei erhaltene Säure bewies durch ihre Krystallform und ihr Verhalten beim Erhitzen mit Natronkalk, dass nicht eine Spur von Hippursäure, sondern nur unveränderte Benzoësäure in den Harn übergegangen war, während neben derselben in einem vom Uebrigen separirten Theile des Harns der Farbstoff und die Säuren der Galle sehr leicht erkannt werden konnten. Von jetzt an wurde der Hund nach und nach immer schwächer, und am 26. Mai wurde er todt in seinem Kasten gefunden.

Der Urin war bis dahin fortwährend stark icterisch geblieben und Gallenfarbstoff und Cholalsäure waren bis zum letzten Tage darin aufgefunden. Nichtsdestoweniger zeigte auch dieser Hund im Uebrigen fast keine icterische Färbung, da die Conjunctiva nur ganz schwach gelblich erschien. Bei der Section wurde der Gallengang vollständig verschlossen gefunden. Die Leber verhielt sich mit Ausnahme einer geringen Erweiterung der Gallengänge, vollkommen normal; die Bauchhöhle aber war mit einem bedeutenden peritonitischen Exsudat gefüllt, so dass der Tod des Thieres diesem Umstande zugeschrieben werden musste. Magen und Darmkanal dagegen waren durchaus gesund. Im Dickdarm befanden sich reichliche Mengen sehr fester Excremente von farblosem, thonigem Aussehen, wodurch die Undurchgängigkeit des Gallenganges noch bestätigt wurde.

Ich schliesse hiermit die Reihe meiner Versuche ab. Wenn die Darstellung sich bisher häufig in Einzelheiten verlief, so geschah dies um eine möglichst grosse Genauigkeit zu ermöglichen, welche in diesem Falle besonders nothwendig erschien, da jedes Misstrauen gegen die Methode beseitigt werden musste. Um die Versuche ferner in der Reihenfolge anführen zu können, in welcher sie wirklich angestellt waren, mussten die leitenden Gesichtspunkte bei der Darstellung öfter ausser Acht gelassen werden, ein Uebelstand, welchem sich derjenige, welcher an Thieren experimentirt, nicht entziehen kann, da in diesem Falle eine Abhängigkeit des

Menschen vom Thiere eintritt, welche es nicht immer gestattet, Versuche und Beobachtungen einem vorher überlegten Gange einzureihen. Es bleibt mir in dieser Beziehung noch Einiges zu bemerken übrig.

Ich ging davon aus, dass die neueren und besseren Methoden in jedem der Untersuchung bis jetzt zugänglich gewesenen menschlichen icterischen Harn Gallensäuren als constanten Bestandtheil hatten erkennen lassen. Diese Thatsache war nicht damit vereinbar, dass die Gallensäuren im Blute eine Zersetzung erleiden sollten. Es zeigte sich sodann, dass nach Injectionen gepaarter gallensaurer Salze unveränderte Gallensäuren in den Harn übergingen. Ich habe mich fast überall dieses Collectivnamens bedient, wo die Untersuchung nach der Hoppe'schen Methode angestellt wurde, da letztere in der That keinen Aufschluss darüber giebt, welche von den möglichen Verbindungen und Derivaten der Cholalsäure zugegen war, indem jede mögliche Form dabei in Choloïdinsäure übergeführt wird. Eine andere Methode musste daher zunächst den Beweis liefern, dass glycocholsaures Natron wirklich unzersetzt, ohne gespalten zu werden, aus dem Blute in den Harn übergehe, was, wie ich glaube, in durchaus genügender Weise geschah, während für die Cholalsäuren und choloïdinsauren Salze direct nur erwiesen wurde, dass sie keine Zersetzung im Blute erfahren, sondern dass in den Harn Substanzen übergehen, welche die Pettenkofersche Reaction geben, sobald einer dieser Körper ins Blut gebracht wurde. Durch die Untersuchung des Harns beim künstlichen Icterus wurde dann schliesslich bestätigt, dass während des nachweisbaren Verschlusses des Ductus choledochus fortwährend Gallensäuren neben dem Gallenfarbstoff durch die Nieren aus dem Körper entfernt werden.

Eine allerdings noch nicht genügend geprüfte Untersuchungsmethode zeigte später, dass aus dem Harn von icterischen Menschen kein Glycin und Taurin erhalten werden kann. Stellte somit die directe Untersuchung es als wahrscheinlich hin, dass während des Icterus keine gepaarten Gallensäuren mit dem Harn ausgeschieden werden, so wurde dieser Satz durch eine Anzahl von Thatsachen fast zur Gewissheit erhoben. Dahin gehört vor allen

Dingen das höchst auffällige und merkwürdige Ausbleiben der Hippursäurebildung im Icterus nach dem Genusse von Benzoësäure, ein Umstand, welcher beim Menschen und beim Hunde zur Genüge nachgewiesen wurde. Es geht daraus mit Sicherheit hervor, dass es ein Stadium im Icterus giebt, wo keine Glycocholsäure mehr gebildet wird, woraus sich also auch schliessen lässt, dass der Harn zu jener Zeit auch keine Glycocholsäure enthalten kann.

Es lässt sich daraus aber ferner noch beweisen, dass in der Leber überhaupt kein Glycin mehr gebildet werden kann, da die blosse Anwesenheit desselben im Blute, d. h. ohne dass es mit der Cholalsäure gepaart darin enthalten ist, genügt, um die Bildung der Hippursäure möglich zu machen, sobald Benzoësäure auf irgend einem Wege in die Leber oder das Blut gelangt.

Das Fehlen der jedem normalen Harn zukommenden geringen Menge von Hippursäure im icterischen Harn kann uns ferner einen Wink geben für die Entstehung der Hippursäure, welche unabhängig von der Einführung der Benzoylkörper ist. Auch diese scheint danach aus der Leber zu stammen. Die weitere Untersuchung des menschlichen icterischen Harns wird lehren, ob für die Taurocholsäure dasselbe gilt, namentlich ob noch Taurin gebildet und irgendwo ausgeschieden wird.

Nachdem beim Hunde das Ausbleiben der Hippursäurebildung nach dem Genusse von Benzoësäure während des Icterus bestätigt war, handelte es sich darum, die Abwesenheit einer gepaarten Gallensäure im Harn wirklich darzuthun, was dadurch geschah, dass als einziger die Pettenkofersche Reaction gebender Körper nur die stickstofffreie Cholalsäure aufgefunden werden konnte. Somit ist also kein Zweifel vorhanden, dass beim Hunde während des Icterus wirklich nur Cholalsäure mit dem Harn ausgeschieden wird. Wie bald dieser Zustand eintritt, wie bald in der Function der Leber nach dem Verschluss des Gallenganges die so bedeutende Veränderung eintritt, dies sind Fragen, die einer späteren Untersuchung vorbehalten bleiben müssen.

Hier handelt es sich hauptsächlich darum, ob diese für den Hund, einen Fleischfresser, constatirte Thatsache auch für den Menschen gilt. Da der Physiolog sich immer erlauben wird, Schlüsse

vom Thiere auf den Menschen zu übertragen, so glaube ich auch hier von diesem Rechte Gebrauch machen zu dürfen, zumal in diesem Falle bereits eine grosse Zahl von Analogien zwischen dem durch Verschluss des Gallenganges beim Menschen und beim Hunde entstandenen Icterus nachgewiesen wurden.

Ich glaube daher schliesslich auch leugnen zu dürfen, dass der menschliche Harn im Icterus Taurocholsäure enthält, und zwar hauptsächlich deswegen, weil es bisher selbst den besten Beobachtern unmöglich gewesen, überhaupt Gallensäuren im icterischen Harn nachzuweisen. Wie bekannt, bediente man sich früher derselben Methode, welche Strecker zur Darstellung der Gallensäuren aus der Galle angegeben, auch bei der Untersuchung des icterischen Harns; man fällte den alkoholischen Extract mit Aether und versuchte aus dem Niederschlage eine Lösung zu gewinnen, welche die Pettenkofersche Reaction geben sollte. Fast nie sind auf diese Weise Gallensäuren aufgefunden worden, und ich selbst habe, wie im Eingange erwähnt wurde, sehr häufig bei dieser Behandlung in icterischem Harn, der sich mit aller Bestimmtheit als gallensäurehaltig erwies, die Pettenkofersche Reaction ausbleiben sehen. Es ist aber klar, dass jede noch so geringe Quantität einer gepaarten Gallensäure, vorzüglich der Taurocholsäure dennoch auf diesem Wege erkannt werden kann. Aus diesem Grunde wird der Schluss erlaubt sein, dass der mit negativem Resultat nach den älteren Methoden auf Gallensäuren untersuchte Harn keine Taurocholsäure enthalten habe, wogegen es höchst wahrscheinlich ist, dass die allemal darin enthaltene Cholalsäure mit der ätherischen Lösung gar nicht zur Beobachtung kam, und somit wäre eine Erklärung dafür gegeben, weshalb die Gallensäuren im icterischen Harn so lange vergeblich gesucht worden. Nach dem Angeführten erscheint es daher rathsam, beim Nachweise der Gallensäuren im icterischen Harn die Untersuchung vorzugsweise auf die Cholalsäure zu richten, was mit weniger Aufwand an Zeit als durch die Hoppesche Methode geschehen kann, wenn man folgendes Verfahren, das ich bei meinem zuletzt erwähnten Hunde, bei der Prüfung des vom 22sten bis zum 26sten Mai gelassenen Harns beobachtete, in Anwendung bringt.

Der Harn wird auf dem Wasserbade soweit als möglich abgedampft, der Rückstand, wenn er neutral oder alkalisch reagirt, mit Salzsäure schwach angesäuert und jetzt mit reinem Quarzsand zerrieben. Der jetzt an den Sandkörnern haftende feste Rückstand wird in eine verschliessbare Flasche geschüttet, mit sehr wenig Alkohol angefeuchtet und hierauf mit Aether vollständig extrahirt.

Nach 24 Stunden giesst man den Aether ab, verdunstet und behandelt darauf die rückbleibende braune harzige Masse, welche neben etwas Harnstoff die Cholalsäure enthält, mit etwas siedendem Wasser, das man darauf noch siedend heiss filtrirt. Das Filtrat setzt schon nach einigen Minuten an den Wänden des Glases harzige Flocken ab, von denen die Flüssigkeit leicht abgegossen werden kann. Die Flocken übergiesst man hierauf mit etwas Zuckerwasser und fügt vorsichtig Schwefelsäure hinzu, wonach sehr bald die charakteristische violette Farbe beobachtet werden kann.

Für die Untersuchung des Harns bei solchem Icterus, der durch absoluten Verschluss des Ductus choledochus entstanden, glaube ich diese Methode ihrer Einfachheit wegen empfehlen zu können. Wie sich der Harn bei einem durch andere Bedingungen veranlassten Icterus verhält, ist noch nicht bekannt, und es stehen also weitere Untersuchungen über dieses Thema noch in Aussicht.

Wollen wir schliesslich ein Bild gewinnen von dem Verhalten der Leber beim Icterus, so müssen wir ebenfalls auf eine Resorption der dort gebildeten Gallenbestandtheile, und zwar des Gallenfarbstoffs und der Cholalsäure zurückgehen. Wir haben also keinen Grund uns einer Theorie zuzuwenden, welche Etwas erklären soll, was in Wahrheit gar nicht existirt, wie dies die Frerichssche Annahme thut, wonach Gallensäuren in der Leber gebildet, von den Blutgefässen resorbirt und hierauf in Farbstoff umgewandelt durch den Harn den Körper wieder verlassen sollen. Haben wir zur Genüge gezeigt, dass die Gallensäuren einen constanten Bestandtheil des icterischen Harns ausmachen, so können wir jeder Annahme entbehren, welche das Gegentheil erklären soll, um so mehr, als diese Annahme sich auf Experimente stützt, deren Resultate im wesentlichsten Theile als falsch befunden worden, da auch nach Injectionen gallensaurer Salze im Harn wieder unver-

änderte Gallensäuren aufgefunden werden. Das Erscheinen des Gallenfarbstoffs kann aber, wie gezeigt wurde, ohne Zwang von der Umwandlung des Blutroths abgeleitet werden.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, den Herren Virchow und F. Hoppe für die ausserordentliche Liberalität, welche sie mir bei der Benutzung des hiesigen vortrefflichen pathologischen Instituts bewiesen, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Berlin, im Juni 1858.

Gedruckt bei Georg Reimer in Berlin.